



Opinia Rady Przejrzystości

nr 26/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:*

- *donepezyl we wskazaniach: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, otępienie w przebiegu choroby Parkinsona,*
- *rywastygmina we wskazaniu: otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego,*
- *kwetiapina we wskazaniu: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem.*

**Uzasadnienie**

*Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie inhibitorów cholinesterazy w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona.*

*Dostępne dowody z badań klinicznych wspierają wykorzystanie donepezylu i rywastygminy w powyższych wskazaniach. Leki te wpływają pozytywnie na ocenę ogólną, funkcje poznawcze, zaburzenia behawioralne oraz skale aktywności dnia codziennego.*

*Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania kwetiapiny w zaburzeniach psychotycznych w przebiegu choroby Alzheimera i choroby Lewy'ego, w zaburzeniach psychicznych w przebiegu choroby Parkinsona z otępieniem, w zaburzeniach psychicznych w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego. Rekomendacje kliniczne z ograniczeniami odnoszą się do leczenia psychozy i pobudzenia u chorych z otępieniem, zaburzeń zachowania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń nastroju, pobudzenia w chorobie Alzheimera, zaburzeń psychicznych w chorobie Parkinsona z otępieniem, zaburzeń psychicznych u chorych z otępieniem naczyniopochodnym oraz zaburzeń psychicznych u chorych z rozpoznaniem otępienia mieszanego.*

*Dostępne dowody z badań klinicznych wskazują że stosowania kwetiapiny powinno być ograniczone do chorych z ciężkimi objawami pozapoznawczymi,*



*powodującymi istotne cierpienie lub zagrożenia, nie poddających się leczeniu innymi metodami lub przy braku możliwości ich zastosowania.*

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)” w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **dopenezilum, rivastigminum, quetiapinum** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne dopenezilum, rivastigminum, quetiapinum, wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.**

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN   | Grupa limitowa   | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------|---|--|---|
| 364            | dopenezilum       | Alzdone, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990712847                | 186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera | Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego, ostępnie w przebiegu choroby Parkinsona  |
| 365            |                   | Alzdone, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990713097               |  |   |
| 366            |                   | Alzepezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724369              |  |   |
| 367            |                   | Alzepezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724383             |  |   |
| 368            |                   | Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990770038                                 |  |   |
| 369            |                   | Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990770045                                |  |   |
| 370            |                   | Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909991024413             |  |   |
| 371            |                   | Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909991024314               |  |   |
| 372            |                   | Cognezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657339               |  |   |
| 373            |                   | Cognezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657346              |  |   |
| 374            |                   | Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 28 tabl. ; 5909990798964  |  |   |
| 375            |                   | Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 28 tabl. ; 5909990799053 |  |   |
| 376            |                   | Donecept, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990689781                |  |   |
| 377            |                   | Donecept, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990689873               |  |   |
| 378            |                   | DONECTIL, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990683581                                    |  |   |
| 379            |                   | DONECTIL, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990683666                                   |  |   |
| 380            |                   | Donectil, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 30 tabl.; 5909990851478       |  |   |
| 381            |                   | Donectil, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 30 tabl.; 5909990851492      |  |   |
| 382            |                   | Donemed, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990739479                                     |  |   |
| 383            |                   | Donemed, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990739509                                    |  |   |

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN  | Grupa limitowa  | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------|--|---|---|
| 384            |                   | Donepex, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909991055912  |   |   |
| 385            |                   | Donepex, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909991056018   |   |   |
| 386            |                   | Donepezil Bluefish, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990814077   |   |   |
| 387            |                   | Donepezil Bluefish, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990814138  |   |   |
| 388            |                   | Doneprion, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990776870  |   |   |
| 389            |                   | Doneprion, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990776900   |   |   |
| 390            |                   | Donesyn, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657353                                 |   |   |
| 391            |                   | Donesyn, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990657360                                |   |   |
| 392            |                   | Mensapex, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698448                                 |   |   |
| 393            |                   | Mensapex, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698578                                |   |   |
| 394            |                   | Pamigen, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990726929                                 |   |   |
| 395            |                   | Pamigen, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990726936                                |   |   |
| 396            |                   | Pezilgen, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990743940                                 |   |   |
| 397            |                   | Pezilgen, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990744008                                |   |   |
| 398            |                   | Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg; 28 tabl.; 5909990798933                         |   |   |
| 399            |                   | Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg; 28 tabl.; 5909990798940                        |   |   |
| 400            |                   | Symepezil, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl.; 5909990662104  |   |   |
| 401            |                   | Symepezil, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl.; 5909990662203   |   |   |
| 402            |                   | Yasnal, tabl. powł., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990993215                                   |   |   |
| 403            |                   | Yasnal, tabl. powł., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990993314                                  |   |   |
| 977            | rivastigminum     | Exelon, kaps., 1,5 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781119  | 186.0. Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimer | Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego   |
| 978            |                   | Exelon, kaps., 3 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781218  |   |   |
| 979            |                   | Exelon, kaps., 3 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781225  |   |   |
| 980            |                   | Exelon, kaps., 4,5 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781317  |   |   |
| 981            |                   | Exelon, kaps., 4,5 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781324  |   |   |
| 982            |                   | Exelon, kaps., 6 mg; 28 kaps. (blist.); 5909990781416  |   |   |
| 983            |                   | Exelon, kaps., 6 mg; 56 kaps. (blist.); 5909990781423  |   |   |
| 984            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990700646   |   |   |
| 985            |                   | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990700660 |   |   |
| 986            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990700684   |   |   |
| 987            |                   | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg; 28 tabl.; 5909990700691                       |   |   |
| 988            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990700707   |   |   |

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN  | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------|--|----------------|---|
| 989            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990700738                             |                |   |
| 990            |                   | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg; 28 tabl.; 5909990700745 |                |   |
| 991            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990700752                             |                |   |
| 992            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990700790                               |                |   |
| 993            |                   | Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg; 28 tabl.; 5909990700806   |                |   |
| 994            |                   | Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990700844                               |                |   |
| 995            |                   | Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990782048                              |                |   |
| 996            |                   | Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg; 56 kaps.; 5909990782055                              |                |   |
| 997            |                   | Ristidic, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990782079                                |                |   |
| 998            |                   | Ristidic, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990782086                                |                |   |
| 999            |                   | Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990782147                              |                |   |
| 1000           |                   | Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990782154                              |                |   |
| 1001           |                   | Ristidic, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990782178                                |                |   |
| 1002           |                   | Ristidic, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990782185                                |                |   |
| 1003           |                   | Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990816255                                 |                |   |
| 1004           |                   | Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990816262                               |                |   |
| 1005           |                   | Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990816279                               |                |   |
| 1006           |                   | Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990816286                                 |                |   |
| 1007           |                   | Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990816293                                 |                |   |
| 1008           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990778898                     |                |   |
| 1009           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990778935                       |                |   |
| 1010           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990778942                       |                |   |
| 1011           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990778966                     |                |   |
| 1012           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990778973                     |                |   |
| 1013           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990778997                       |                |   |
| 1014           |                   | Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990779000                       |                |   |
| 1015           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990768202                     |                |   |
| 1016           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990768264                       |                |   |
| 1017           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990768288                       |                |   |
| 1018           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990768301                     |                |   |
| 1019           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990768332                     |                |   |
| 1020           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990768363                       |                |   |

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN                               | Grupa limitowa | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia |
|----------------|-------------------|---|----------------|---|
| 1021           |                   | Rivastigmin STADA, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990768370              |                |   |
| 1022           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990886258         |                |   |
| 1023           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990886296           |                |   |
| 1024           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990886302           |                |   |
| 1025           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990886364         |                |   |
| 1026           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990886371         |                |   |
| 1027           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990886401           |                |   |
| 1028           |                   | Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990886425           |                |   |
| 1029           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803156   |                |   |
| 1030           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803545     |                |   |
| 1031           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990803569     |                |   |
| 1032           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990803781   |                |   |
| 1033           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990803804   |                |   |
| 1034           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. (blis.); 5909990804085     |                |   |
| 1035           |                   | Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps. (blis.); 5909990804108     |                |   |
| 1036           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps.; 5909990866250     |                |   |
| 1037           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps.; 5909990866304       |                |   |
| 1038           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990866366       |                |   |
| 1039           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps.; 5909990866397     |                |   |
| 1040           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990866427     |                |   |
| 1041           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps.; 5909990866458       |                |   |
| 1042           |                   | Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990866472       |                |   |
| 1043           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795307             |                |   |
| 1044           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 3 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795376               |                |   |
| 1045           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 3 mg; 56 kaps.; 5909990795383                        |                |   |
| 1046           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795567             |                |   |
| 1047           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps.; 5909990795574                      |                |   |
| 1048           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. twardych; 5909990795598               |                |   |
| 1049           |                   | Rivaxon, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps.; 5909990795604                        |                |   |
| 1050           |                   | Signelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 kaps. (2 blis.po 14 szt.); 5909990860883 |                |   |
| 1051           |                   | Signelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 56 kaps. (4 blis.po 14 szt.); 5909990860890 |                |   |
| 1052           |                   | Signelon, kaps. twarde, 6 mg; 28 kaps. (2 blis.po 14 szt.); 5909990860937   |                |   |
| 1053           |                   | Signelon, kaps. twarde, 6 mg; 56 kaps. (4 blis.po 14 szt.); 5909990860944   |                |   |

| Lp. w zał. A1a | Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN                               | Grupa limitowa  | Wskazania pozarejestrycyjne objęte refundacją, których dotyczy niniejsza opinia                         |
|----------------|-------------------|---|---|---|
| 1054           |                   | Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg; 28 tabl.; 5909990808199                      |   |   |
| 1055           |                   | Symelon, kaps. twarde, 3 mg; 28 tabl.; 5909990808397                        |   |   |
| 1056           |                   | Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg; 28 tabl.; 5909990808427                      |   |   |
| 1057           |                   | Symelon, kaps. twarde, 6 mg; 28 tabl.; 5909990808441                        |   |   |
| 911            | quetiapinum       | Bonogren, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990719389  | 178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwietaipina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne | Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem |
| 912            |                   | Etiagen, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990806355                        |   |   |
| 913            |                   | Gentiapin, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990713646                      |   |   |
| 914            |                   | Kefrenex, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990722198  |   |   |
| 915            |                   | Ketilept, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990055531  |   |   |
| 916            |                   | Ketipinor, tabl. powl., 25 mg; 10 blist. po 10szt.; 5909990058808           |   |   |
| 917            |                   | Ketrel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (pojem.); 5909990430840                |   |   |
| 918            |                   | Kventiax 25, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990074068                    |   |   |
| 919            |                   | Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990688241 |   |   |
| 920            |                   | Kwetax, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990692804    |   |   |
| 921            |                   | Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990788583                  |   |   |
| 922            |                   | Poetra, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990742547    |   |   |
| 923            |                   | Quentapil, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990717705 |   |   |
| 924            |                   | Quetiser, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990763238                       |   |   |
| 925            |                   | Stadaquel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990727056                      |   |   |
| 926            |                   | Symquel, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl.; 5909990635382                        |   |   |
| 927            |                   | Vorta, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (5 blist.po 6 szt.); 5909990778072      |   |   |

Spośród powyższych produktów w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. znajdują się wszystkie poza wymienionymi poniżej.

**Tabela 2. Produkty lecznicze nie ujęte w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.**

| Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN                              |
|-------------------|--|
| donepezilum       | Alzdone, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990712847   |
|                   | Alzdone, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990713097  |
|                   | Alzpezil, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724369  |
|                   | Alzpezil, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.); 5909990724383 |
|                   | Donemed, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl.; 5909990739479                        |
|                   | Donemed, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl.; 5909990739509                       |
|                   | Mensapex, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698448   |
|                   | Mensapex, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990698578  |
|                   | Pezilgen, tabl. powl., 5 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990743940   |
|                   | Pezilgen, tabl. powl., 10 mg; 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.); 5909990744008  |
| quetiapinum       | Poetra, tabl. powl., 25 mg; 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.); 5909990742547   |

| Substancja czynna | Nazwa, postać, zawartość, opakowania, kod EAN         |
|-------------------|---|
|                   | Quetiser, tabl. powł., 25 mg; 30 tabl.; 5909990763238 |
|                   | Symquel, tabl. powł., 25 mg; 30 tabl.; 5909990635382  |

## Problem zdrowotny

### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego (DLB)*

Otępienie są to nabyte, przewlekłe, często postępujące zaburzenia różnych wyższych funkcji korowych (szczególnie pamięci i intelektu) oraz zaburzenia osobowości (chwiejność emocjonalna, zaburzenie krytycyzmu, awolacja). Warunkiem niezbędnym do rozpoznania jest znaczne pogorszenie codziennego funkcjonowania pacjenta.

Nazwa otępienia związana jest z obecnością kwasochłonnych wtrętów cytoplazmatycznych opisanych jako ciała Lewy'ego, które występują szczególnie w korze skroniowej i zakręcie obręczy. Ciała Lewy'ego można spotkać także u pacjentów z chorobą Parkinsona, ale nie są tak powszechne jak w otępieniu z ciałami Lewy'ego. Z kolei w otępieniu z ciałami Lewy'ego występują zaniki neuronów w okolicy nigrostratalnej, nie są jednak tak wyraźne jak w chorobie Parkinsona. W otępieniu tym pojawiają się także płytki starcze, a ryzyko zachorowania wiąże się z obecnością allelu 4 apolipoproteiny. Pacjenci z otępieniem z ciałami Lewy'ego są niezwykle wrażliwi na działanie leków przeciwpsychotycznych; bardzo często występują u nich nasilone objawy pozapiramidowe oraz powikłania w postaci złośliwego zespołu poneuroleptycznego. W tej grupie pacjentów leczenie często występujących zaburzeń zachowania oraz omamów jest trudne; zalecane są neuroleptyki atypowe. Otępienie w chorobie Lewy'ego nazywane jest także korową chorobą ciał Lewy'ego lub otępieniem z ciałami Lewy'ego. Charakteryzuje się występowaniem ciał Lewy'ego w korze mózgowej oraz w istocie szarej. Wiąże się też ze zmniejszeniem aktywności transferazy acetylocholino w korze nowej oraz zmniejszeniem ilości dopaminy w jądrze ogoniastym. W obrazie klinicznym obserwuje się falujące zaburzenia czynności poznawczych z wyraźnymi zmianami uwagi i czujności, nawracające omamy wzrokowe, objawy parkinsonowskie oraz zwiększoną wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Inne pojawiające się objawy to: powtarzające się upadki, przemijające zaburzenia świadomości, usystematyzowane urojenia i omamy, inne niż wzrokowe. Śmiertelność jest wyższa u pacjentów leczonych neuroleptykami. Nasilenie zaburzeń poznawczych zależy od gęstości ciał Lewy'ego w korze mózgu.

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego szacuje się na 3,5/100 000 osobolat.

### *Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona (PDD)*

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Ryzyko jego wystąpienia jest u tych chorych ok. czterokrotnie wyższe niż u zdrowych osób w tym samym wieku. Wzrasta ono wraz z wiekiem w momencie ustalenia rozpoznania, ze współistnieniem depresji oraz zaawansowanymi zaburzeniami ruchowymi. Badania TK i MR nie pozwalają w sposób wiarygodny różnicować choroby Parkinsona z otępieniem i bez otępienia. W porównaniu z chorymi na chorobę Parkinsona bez otępienia, u pacjentów z otępieniem można wykazać za pomocą badania PET lub SPECT obniżenie metabolizmu w okolicach czołowych i zwojach podstawy. Otępienie w chorobie Parkinsona jest trzecią co do częstości postacią zespołu otępiennego. Współistnienie otępienia ogranicza przydatność niemal wszystkich leków wpływających na ruchowe objawy choroby, ponieważ w tej grupie chorych znacznie częściej dochodzi do efektów niepożądanych tych leków, takich jak urojenia. Otępienie nakłada się na łagodne zaburzenia funkcji poznawczych typowe dla choroby Parkinsona. U większości chorych bez współistniejącego otępienia stwierdza się spowolnienie procesów myślowych i zaburzenie funkcji wzrokowo-przestrzennych. W przypadku dołączenia się otępienia wykazują oni także zaburzenia pamięci i sprawności językowej (zwłaszcza płynności werbalnej). Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść ponad 65%, co sugeruje, że otępienie jest nieuchronną konsekwencją choroby Parkinsona.

U ok. 40% pacjentów z chorobą Parkinsona może rozwinąć się otępienie. Wśród pacjentów z chorobą Parkinsona częstość występowania nowych przypadków z otępieniem wynosi 7% rocznie. W miarę wzrostu ryzyka wraz z wiekiem, ok. 85. r. życia może ona wynieść ponad 65%.

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Parkinsona szacuje się na 2,5/100 000 osobolat.

*Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia psychotyczne i afektywne w otępieniu określa się również jako pozapoznawcze objawy otępienia. Są one integralnym składnikiem otępienia i występują u 64-90% chorych. Podzielono je na dwie grupy. Pierwsza obejmuje zaburzenia zachowania stwierdzane na podstawie obserwacji chorego: zachowania agresywne, krzyczenie, niepokój, pobudzenie, wędrowanie, zachowania kulturowo nieodpowiednie, odhamowanie seksualne, zbieractwo, przeklinanie. Druga grupa to zaburzenia psychiczne stwierdzane na podstawie badania i wywiadu chorobowego: lęk, depresja, urojenia i halucynacje, mylne rozpoznawanie osób.

Otępienie może występować w przebiegu następujących chorób: choroba Alzheimerera (odpowiada za ponad 50% przypadków otępienia w badaniach klinicznych i autopsyjnych); otępienie naczyniopochodne, wielozawałowe; otępienie mieszane; choroba Huntingtona; choroba Parkinsona; postępujące porażenie nadjądrowe; stwardnienie zanikowe boczne z otępieniem; postępujący zanik połowiczny; choroba Picka; zanik oliwkowo-mostkowo-mózdkowy; padaczka; choroby metaboliczne, tło toksyczne, niedoborowe, alkoholizm, zespół Wernickiego-Korsakowa; zatrucie lekami; choroby metaboliczne: niedoczynność tarczycy, niedobór wit. B12, niewydolność wątroby, hiperkalcemia; choroba Creutzfelda-Jakoba; AIDS; inne choroby zakaźne, np. kiła układu nerwowego, SM, zapalenie mózgu; zapalenie naczyń; wodogłowie; guzy wewnątrzczaszkowe; przyczyny pourazowe, krwiak półtwardówkowy oraz z przyczyn nieznanych.

## **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

### *Donepezyl*

Donepezyl jest swoistym odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinowej (ChEI) – głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholin w zakończeniach nerwowych w OUN. Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinoesterazy w mózgu. W badaniach in vitro chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

### *Rywastygmina*

Organiczny związek chemiczny z grupy karbaminianów, jest inhibitorem acetylocholinesterazy (AChE) i butyrylocholinesterazy. Prawdopodobnie ułatwia neuroprzekaznictwo przez spowolnienie rozpadu acetylocholin uwalnianej przez nieuszkodzone cholinergiczne komórki nerwowe. Przez to może działać korzystnie w zaburzeniach czynności poznawczych towarzyszących chorobie Alzheimerera. Rywastygmina łączy się z acetylocholiną w kompleks, przez co czasowo unieczynnia ten enzym.

### *Kwetiapina*

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów serotoninergicznych 5-HT<sub>2</sub>, dopaminergicznych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, histaminowych, adrenergicznych α<sub>1</sub> i w mniejszym stopniu receptorów α<sub>2</sub>. Nie wiąże się z receptorami muskarynowymi. Nie powoduje zwiększenia stężenia prolaktyny. Wpływa korzystnie zarówno na objawy pozytywne, jak i negatywne schizofrenii.

## **Alternatywne technologie medyczne**

### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona*

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego z dziedziny neurologii, donepezyl i rywastygmina są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego, a jako lek addytywny stosuje się memantynę. W przypadku otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, stosowana jest rywastygmina oraz memantyna jako lek addytywny.



## Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem

Komparatorami dla kwetiapiny w analizowanym wskazaniu są: apiprazol, olanzapina i rysperydon.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona

W ramach przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono 3 badania wtórne Cochrane oceniające skuteczność inhibitorów cholinoesterazy w terapii otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego lub otępienia w przebiegu choroby Parkinsona, choroby Lewy'ego i zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu choroby Parkinsona (CIND-PD). Z uwagi na to, że w przeglądzie systematycznym Rolinski 2012 uwzględniono wszystkie badania, które włączono do pozostałych dwóch badań, w niniejszym przeglądzie przedstawiono wyniki przeglądu Rolinski 2012.

W przypadku wskazań: otępienie w przebiegu choroby Parkinsona i otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego, przedstawiono wyniki przeglądu Rolinski 2012, w którym przeprowadzono wspólną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donepezylu i rywastygminy w analizowanych wskazaniach. Przesłanką do tego były dane literaturowe wskazujące, iż obraz kliniczny DLB i PDD jest w dużej części wspólny, a podstawą różnicowania tych dwóch schorzeń jest wystąpienie objawów parkinsonizmu wyprzedzające pojawienie się objawów demencji o ponad rok.

Metaanaliza trzech badań porównujących stosowanie ChEI z placebo wykazała istotną statystycznie (IS) różnicę w skali ADCS-CGCI na korzyść inhibitorów cholinoesterazy ChEI (-0,38 [95% CI: -0,56; -0,24;  $p < 0,0001$ ]).

Łączone wyniki skal MMSE i ADAS-Cog (ocena funkcji poznawczych) wskazują na IS korzystne działanie ChEI w porównaniu do placebo (SMD: -0,34 [95% CI: -0,46; -0,23;  $p < 0,00001$ ]). Zaobserwowano pozytywny efekt inhibitorów cholinoesterazy ocenianych skalą MMSE u pacjentów z PDD (WMD: 1,09 [95% CI: 0,45; 1,73;  $p = 0,0008$ ]) oraz pacjentów z PDD i CIND-PD (WMD: 1,05 [95% CI: 0,42; 1,68;  $p = 0,001$ ]). Nie zaobserwowano podobnego efektu w pojedynczym badaniu nad pacjentami z DLB.

Wspólna analiza parametrów ciągłych w oparciu o wyniki skal oceniających zaburzenia behawioralne wykazała przewagę terapii ChEI nad placebo (SMD: -0,20 [95% CI: -0,36; -0,04;  $p = 0,01$ ]).

Wspólna analiza parametrów ADCS i UPDRS (ocena aktywności dnia codziennego) wykazała przewagę terapii ChEI nad placebo (SMD: -0,20 [95% CI: -0,38; -0,02;  $p = 0,03$ ]).

Dla pacjentów przyjmujących ChEI częściej obserwowano występowanie efektów niepożądanych (318/452 vs 668/842; OR: 1,64 [95% CI: 1,26; 2,15;  $p = 0,0003$ ]) oraz utratę z badania (128/465 vs 45/279; OR: 1,94 [95% CI: 1,33; 2,84;  $p = 0,0006$ ]). Efekty niepożądane występowały IS częściej w grupie pacjentów przyjmujących rywastygminę (357/421 vs 173/240; OR: 2,28 [95% CI: 1,53; 3,38;  $p < 0,0001$ ]) niż u pacjentów przyjmujących donepezyl (311/421 vs 145/212; OR: 1,24 [95% CI: 0,86; 1,80;  $p = 0,25$ ]).

Objawy parkinsonizmu, w szczególności drżenie rąk, obserwowano częściej w grupie poddanej terapii (64/739 vs 12/352; OR: 2,71 [95% CI: 1,44; 5,09;  $p = 0,002$ ]). Nie zaobserwowano podobnej zależności dla częstości upadków ( $p = 0,39$ ). Wyniki te nie miały znaczącego wpływu na wynik skali UPDRS (wynik ogólny i domena motoryczna;  $p = 0,71$ ).

Zanotowano mniej zgonów w grupie poddanej interwencji w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo (4/465 vs 9/279; OR: 0,28 [95% CI: 0,09; 0,84;  $p = 0,03$ ]).

W badaniu Dubois 2012 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania donepezylu (5 mg i 10 mg) w porównaniu do placebo, w terapii demencji w przebiegu choroby Parkinsona. Nie zaobserwowano IS zmiany średniej wartości parametru ADAS-cog (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT w ramach predefiniowanego modelu statystycznego. W przypadku alternatywnej analizy, nie uwzględniającej interakcji leczenie-kraj (treatment-by-country), wykazano IS, zależną od dawki korzyść związaną ze stosowaniem donepezylu (różnica względem placebo dla dawki 5 mg: -2,08,  $p = 0,002$ ; dla dawki 10 mg: -3,31,  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano IS zmianę na korzyść donepezylu

dla parametru CIBIC+ (drugi punkt pierwszorzędowy) u pacjentów przyjmujących donepezyl w dawce 10 mg ( $p = 0,040$ ). Analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała IS korzyść stosowania donepezylu (5 mg i 10 mg) dla parametrów oceniających funkcje poznawcze: MMSE, D-KEFS, BTA ( $p < 0,007$ ). Nie zaobserwowano IS różnic dla parametrów behawioralnych lub oceniających aktywność dnia codziennego.

Celem badania Mori 2012 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa donepezylu w terapii demencji w przebiegu choroby Lewy'ego. Wyniki badania wskazują, że donepezyl w dawkach 5 mg i 10 mg był istotnie statystycznie lepszy od placebo w przypadku oceny opartej o test MMSE (5 mg: MD = 3,8 [95% CI: 2,3;5,3;  $p < 0,001$ ]; 10 mg: MD=2,4 [95% CI: 0,9;3,9;  $p = 0,001$ ]) oraz test CIBIC+ ( $p < 0,001$  dla obu dawek). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść donepezylu podawanego w dawce 3 mg dla testu CIBIC+ ( $p < 0,001$ ), jednocześnie nie zaobserwowano IS różnicy w przypadku testu MMSE ( $p = 0,017$ ). Zaobserwowano IS różnicę dla parametrów behawioralnych ( $p < 0,001$ ; dawki 5 mg i 10 mg) oraz obciążenia opiekuna ( $p = 0,004$ ; dawka 10 mg).

Celem badania Ikeda 2013, będącego kontynuacją badania Mori 2012, była długookresowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności donepezylu u pacjentów z DLB. Donepezyl podawano w dawce 5 mg. Po rozpoczęciu terapii zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych i objawów behawioralnych związanych z demencją, która utrzymywała się przez cały okres badania (52 tygodnie). Redukcja obciążenia opiekuna obserwowana w badaniu Mori 2012 powróciła do poziomu wyjściowego po 52 tygodniach terapii. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania efektów niepożądanych w odniesieniu do czasu ich wystąpienia, jak również efektów niepożądanych związanych z długoterminowym podawaniem donepezylu.

*Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Celem przeglądu systematycznego Cheung 2011 była ocena skuteczności kwetiapiny w terapii behawioralnych i psychologicznych objawów demencji (BPSD).

Autorzy odnaleźli 6 podwójnie zaślepionych, randomizowanych badań porównujących kwetiapinę z placebo. Spośród nich, autorzy wykluczyli jedną publikację (Ballard 2005) z uwagi na brak odpowiednich punktów końcowych. W jednym z badań (Zhong 2007), kwetiapinę podawano w dwóch dawkach, stąd do metaanalizy wykorzystano 6 zestawów danych z 5 badań.

Włączone badania obejmowały heterogeniczną grupę chorych ze średnią do poważnej demencją (średni wynik MMSE: 5,5 – 17,2), rekrutowanych w środowisku ambulatoryjnym lub mieszkaniowym. Trzy badania obejmowały tylko pacjentów z chorobą Alzheimera (AD), jedno badanie pacjentów z AD i demencją naczyniową, a pozostałe badanie obejmowało pacjentów z DLB, PDD oraz demencją alzheimerowską i parkinsonizmem.

Długość badań wyniosła od 6 do 12 tygodni, a dawkowanie kwetiapiny różniło się pomiędzy badaniami (dawka dzienna kwetiapiny wyniosła od 0 do 600 mg).

W jednym badaniu (Paleacu 2008) pierwszorzędowym punktem końcowym było NPI, natomiast w dwóch badaniach (Schnieder 2006 i Paleacu 2008) był to CGI-C. Wyjściowy wynik NPI we włączonych badaniach wynosił od 25,1 do 43,4. Do metaanalizy włączono wyniki od pacjentów, którzy uczestniczyli w całym okresie badania.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała że w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, pacjenci przyjmujący kwetiapinę uzyskali poprawę w wyniku NPI (WMD = -3,05 [95% CI: -6,10; -0,01];  $p = 0,05$ ).

Podobnie w przypadku drugiego parametru, również zaobserwowano IS zmianę na korzyść grupy przyjmującej kwetiapinę ocenianą parametrem CGI-C (WMD = -0,31 [95% CI: -0,54; -0,08];  $p = 0,008$ ).

Według autorów analizy, kwetiapina jest IS skuteczniejsza od placebo w terapii BPSD, ocenianej w oparciu o NPI i CGI-C. Jednakże, średnia ważona różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła tylko 3 punkty w skali NPI. Autorzy przeglądu powołują się na wcześniejsze prace, w których za odpowiedź kliniczną uznano zmianę wyniku NPI o co najmniej 4 lub 9 punktów. Jednocześnie, zmiana wyniku parametru CGI-C również nie była wysoka i wyniosła 0,3 pkt. Biorąc pod uwagę, iż parametr CGI-C ocenia się w skali 7-punktowej, autorzy uważają, że przy tak niewielkiej zmianie ciężko będzie zaobserwować odpowiedź kliniczną.

Autorzy konkludują, iż pomimo zaobserwowanej IS różnicy na korzyść kwetiapiny, wątpliwe jest zaobserwowanie odpowiedzi klinicznej.

W dyskusji autorzy przywołują wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania atypowych leków antypsychotycznych. Według badania Schneider 2005 (metaanaliza 16 badań dotyczących stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w terapii BPSD), stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, jednak bez IS różnicy pomiędzy analizowanymi lekami. Dodatkowo, wg badania Tiihonen 2009 (badanie kohortowe obejmujące 11-letni okres obserwacji), stosowanie kwetiapiny było obarczone najwyższym ryzykiem zgonu u pacjentów ze schizofrenią.

Autorzy konkludują, że obecne dowody nie wspierają wykorzystania kwetiapiny w terapii BPSD, przy jednoczesnym wskazaniu, że obecne są inne, skuteczniejsze opcje terapeutyczne (np. rysperydon) oraz leki o niższym ryzyku stosowania, jak ChEI, citalopram, memantyna i karbamazepina.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Koszty leczenia donepezylem w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 9,7 mln zł i 19,6 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 2,9 mln zł i 5,8 mln zł.

Roczne koszty leczenia donepezylem w terapii otępienia w przebiegu choroby Parkinsona z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 5,8 mln zł i 11,6 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 1,7 mln zł i 3,5 mln zł.

Roczne koszty leczenia rywastygminą w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 2,8 mln zł i 10,7 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, roczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 0,8 mln zł i 3,2 mln zł.

Miesięczne koszty leczenia kwetiapiną w terapii zaburzeń psychicznych innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta będą mieściły się w przedziale 2,8 mln zł i 8,4 mln zł. Z perspektywy płatnika publicznego, miesięczne koszty leczenia będą mieściły się w przedziale 0,5 mln zł i 1,7 mln zł.

Łączne koszty terapii donepezylem, rywastygminą oraz kwetiapiną z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta w wariantach podstawowym wynoszą 36,9 mln zł. Natomiast łączne koszty terapii donepezylem, rywastygminą oraz kwetiapiną z perspektywy wspólnej płatnika publicznego w wariantach podstawowych wynoszą 10,5 mln zł.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty potrzebne na zakup substancji czynnych. Oszacowanie populacji jest bardzo ogólne i stanowi górną granicę oszacowania.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

#### *Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona*

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują stosowanie inhibitorów cholinoesterazy (donepezyl, rywastygmina) w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego lub choroby Parkinsona.

#### *Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem*

Rekomendacje kliniczne odnoszą się pozytywnie do stosowania kwetiapiny w: zaburzeniach psychotycznych w przebiegu ch. Alzheimer'a i choroby Lewy'ego (IGERO, 2006, Polska), zaburzeniach psychotycznych w przebiegu ch. Parkinsona z otępieniem (SIGN, 2010, Szkocja; IGERO, 2006, Polska) oraz u chorych zaburzeniami psychicznymi w przebiegu otępienia czołowo-skroniowego (IGERO, 2006, Polska).

Rekomendacje kliniczne z ograniczeniami odnoszą się do terapii: psychozy i pobudzenia u chorych z otępieniem (APA, 2007, USA); zaburzeń zachowania, zaburzeń psychotycznych i zaburzeń nastroju w ch. Alzheimer'a (EFNS, 2010, Europa; NICE, 2006/2011; IGERO, 2006, Polska); pobudzenia

w przebiegu ch. Alzheimerera (IGERO, 2006, Polska); objawów pozapoznawczych u chorych z DLB (NICE, 2006/2011); zaburzeń psychotycznych w ch. Parkinsona z otępieniem (EFNS, 2011, Europa; NICE, 2006, UK; NCCCC, 2006, UK); zaburzeń psychicznych u chorych z otępieniem naczyniopochodnym (NICE, 2006/2011; IGERO, 2006, Polska) oraz zaburzeń psychicznych u chorych z rozpoznaniem otępienia mieszanego (NICE, 2006/2011). Wskazują na miejsce kwetiapiny w terapii, jednak z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych, lek powinien być stosowany maksymalnie krótko, w ściśle określonych przypadkach, u pacjentów z ciężkimi objawami.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

### **Tryb wydania stanowiska**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-21/2013, Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, styczeń 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.