



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Donepezyl, kwetiapina
i rywastygmina w wybranych
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.18.2016

Data ukończenia: czerwiec 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BPRS	ang. Brief Psychiatric Rating Scale, skala oceny dynamiki objawów psychopatologicznych
CGI-C	ang. Clinical Global Impression of Change, skala ogólnej oceny stanu pacjenta
CGI-S	ang. Clinical Global Impression – Severity of Illness, skala ogólnego wrażenia klinicznego
ChA	Choroba Alzheimera
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMAI	ang. Cohen-Mansfield Agitation Score, skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield
DLB	Otępienie z ciałami Lewy'ego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MMSE	ang. Mini-Mental State Examination, skala oceny stanu umysłowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPI	ang. Neuropsychiatric Inventory, skala oceny objawów neuropsychicznych
PD	Choroba Parkinsona
PDD	Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UPDRS	ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scales, skala oceny ruchowych i behawioralnych objawów choroby Parkinsona
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VaD	Otępienie naczyniopochodne

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Technologia oceniania	13
2.1.1. Informacje podstawowe	13
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	14
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	15
2.2. Problem zdrowotny	15
2.3. Technologie alternatywne	18
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3. Analiza kliniczna	23
3.1. Metodologia analizy klinicznej	23
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	24
3.2.1. Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona – donepezyl, rywastygmina	25
3.2.2. Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem – kwetiapina	27
3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	37
3.2.4. Opinie eksperckie	41
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	42
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	49
5. Kluczowe informacje i wnioski	50
6. Źródła	53
7. Załączniki	55
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji – otępienie z ciałami Lewy'ego	55
7.2. Strategie wyszukiwania Agencji – otępienie w przebiegu choroby Parkinsona	56
7.3. Strategie wyszukiwania Agencji – zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem	57
7.4. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	59
7.5. Dane NFZ w zakresie finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	60

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Lp.	Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	Donepezyl	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
2.	Kwetiapina	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
3.	Rywastygmina	otępienie z ciałami Lewy'ego

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne donepezyl, kwetiapina, rywastygmina, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990770038	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., 5909990770045	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., 5909991024413	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909991024314	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990689781	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., 5909990689873	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donectil, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909990683581	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją
Donepezilum	Donectil, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990683666	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 30 tabl., 5909990851492	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepesan, tabl. powł., 5 mg, 30 szt., 5909991095109	Choroba Alzheimerera	-
Donepezilum	Donepesan, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909991095246	Choroba Alzheimerera	-
Donepezilum	Donepex, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909991055912	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepex, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909991056018	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990814077	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990814138	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 5 mg, 98 szt., 5909990825639	Choroba Alzheimerera	-
Donepezilum	Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 10 mg, 98 szt., 5909990825745	Choroba Alzheimerera	-
Donepezilum	Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donepezil Polfarmex, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990877669	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Doneprion, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990776870	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Doneprion, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990776900	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donestad, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990800308	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donestad, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990800353	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donesyn, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990657353	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Donesyn, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990657360	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Pamigen, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990726929	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Pamigen, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990726936	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990798933	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990798940	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Symepezil, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990662104	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Symepezil, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990662203	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990993215	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990993314	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990850075	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990850204	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl., 5909990897780	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., 5909990910762	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl., 5909990910779	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990719389	Schizofrenia	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990719853	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990720163	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990720309	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990806355	Schizofrenia	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990806362	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990806386	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 szt., 5909991209728	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 30 szt., 5909991209858	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 30 szt., 5909991210021	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 szt., 5909991210199	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990722198	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990722327	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990722365	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990722426	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990055562	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990055593	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990055531	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990055630	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991219383	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., 5909991219420	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991219468	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991219505	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991219543	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg, 30 szt., 5909990058754	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg, 100 szt., 5909990058761	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 30 szt., 5909990058778	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 100 szt., 5909990058785	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 25 mg, 100 szt., 5909990058808	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990081196	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990081233	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketipinor, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990779062	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 25 mg, 30 szt. (1 poj.po 30 szt.), 5909990430840	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 100 mg, 60 szt. (1 poj.po 60 szt.), 5909990430857	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powł., 200 mg, 60 szt. (1 poj.po 60 szt.), 5909990430888	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg, 30 szt., 5909991219758	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991219901	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991219963	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991220020	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990074143	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990074235	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990074068	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990074280	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl., 5909991205591	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl., 5909991205676	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 60 tabl., 5909991205737	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991255367	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990688234	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990688241	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990688265	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909990688272	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990688296	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., 5906414000894	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl., 5909990965373	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 60 tabl., 5909990965403	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Quetiapinum	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 60 tabl., 5909990965441	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990788590	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990788651	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990788583	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990788675	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991218423	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991218690	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991218867	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991219031	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990717705	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990717903	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990718009	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quentapil, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990718108	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5901384806057	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990938544	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990938704	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990938766	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapine Accord, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990883806	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapine Accord, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990884032	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapine Accord, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990884360	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Quetiapine Accord, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990884520	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990736393	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990736461	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Setinin, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990736492	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Symquel XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909990925599	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Quetiapinum	Symquel XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909990925698	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-
Rivastigminum	Evertas, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078386	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Evertas, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078454	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 4,6 mg/24h, 30 sas., 5909990066704	Choroba Alzheimerera	-

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 9,5 mg/24h, 30 saszej., 5909990066766	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 13,3 mg/24h, 30 saszej., 5909991032609	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990700646	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg, 28 szt., 5909990700660	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990700684	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 28 szt., 5909990700691	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990700707	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 56 szt., 5909990700721	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990700738	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg, 28 szt., 5909990700745	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990700752	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg, 56 szt., 5909990700769	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990700790	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg, 28 szt., 5909990700806	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990700844	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg, 56 szt., 5909990700851	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990782048	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg, 56 szt., 5909990782055	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990782079	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990782086	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990782147	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990782154	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990782178	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990782185	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990816255	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990816262	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990816279	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990816286	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990816293	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990982981	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990983162	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990983179	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990983308	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990983322	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990983506	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990983544	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990778898	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990778935	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990778942	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990778966	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990778973	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990778997	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990779000	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990886258	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990886296	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990886302	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990886364	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990886371	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990886401	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990886425	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990803156	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990803545	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990803569	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990803781	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990803804	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990804085	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990804108	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078232	Choroba Alzheimerera	-

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
Rivastigminum	Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078263	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24 h, 30 szt., 5909991067595	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991067632	Choroba Alzheimerera	-
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990808199	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990808397	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990808427	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990808441	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Setinin	+pharma arzneimittel GmbH
Donecept	Actavis Group PTC ehf
Kwetaplex, Ricordo	Adamed Sp. z o.o.
Rivastigmine Actavis	Aktavis Group PTC ehf
Apo Doperil, Apo Tiapina, Rywastygmina Apotex	Apotex Europe B.V.
Donepezil Hydrochloride Accord, Quetiapine Accord	Astron Healthcare Limited
Kefrenex	Axxon Sp. z o.o.
Cogiton	Biofarm Sp. z o.o.
Donepezil Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB
Donepex, Ketrel	Celon Pharma Sp. z o.o.
Etiagen, Pamigen	Generics [UK] Ltd.
Yasnal Q-Tab, Yasnal, Kventiax, Nimvastid	KRKA d. d.; Novo mesto
Pinexet	Medana Pharma S.A.
Rivastigmine Mylan	Mylan S.A.S.
Quetiapin NeuroPhrama	neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Exelon	Novartis Europharm Ltd.
Doneprion, Ketipinor, Rivastigmin Orion	Orion Corporation
Rivaldo	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Ristidic, Rivastigmin NeuroPharma, Donectil, Quentapil	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.; ICN Polfa Rzeszów S.A., Valeant sp. z o.o. sp. j.
Donepezil Polfarmex	Polfarmex S.A.
Donepesan	PRO.MED.CS. Praha a.s.
Ketilept	PROTERAPIA Sp. z o.o. ; Egis Pharmaceuticals PLC
Kvelux SR	Sandoz GmbH
Donestad	STADA Arzneimittel AG
Symelon, Symepzil, Symquel	SymPhar Sp. z o.o.
Rivastigmine Teva Pharma	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Bonogren, Donesyn	Vipharm S.A.
Evertas	Zentiva, k.s.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- Donepezyl: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona
- Kwetiapina: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem
- Rywastygmina: otępienie z ciałami Lewy'ego

Wystąpiono z prośbą o dane do konsultantów krajowych oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

Dodatkowe informacje:

Agencja przygotowywała już opracowanie dotyczące zasadności finansowania ocenianych substancji w przedmiotowych wskazaniach w 2014 roku: Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-RK-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2014 r. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację poprzedniego dokumentu.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Donepezyl

Kod ATC: N 06 DA 02

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek z grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy.

Dopuszczony do obrotu po raz pierwszy: 16.11.2010 r.

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholino w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Chlorowodorek donepezylu jest in vitro ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinoesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, stężenie maksymalne osiąga we krwi po 3–4h od podania doustnego. W 95% wiąże się z białkami we krwi, głównie z albuminami. Metabolizowany jest przez izoenzymy cytochromu P-450 (głównie CYP2D6) do czterech głównych metabolitów. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ¹⁴C poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony, jako procent podanej dawki, oznaczano głównie dla postaci niezmienionej chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetyldonepezylu (11%, związku o działaniu podobnym do donepezylu), N-tlenku-cis-donepezylu (9%), 5-O-demetyldonepezylu (7%), glukuronidu 5-O-demetyldonepezylu (3%). Około 57% całkowitej dawki radioaktywnej stwierdzono w moczu (w 17% donepezyl w postaci niezmienionej) oraz 15% w kale. Czas

biologicznego półtrwania leku wynosi 70h. Stężenie stacjonarne ustala się po 3 tygodniach od rozpoczęcia terapii. U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zwiększa się stężenie donepezylu w surowicy.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 7,5 mg.

Rywastygmina

Kod ATC: N06 DA 03

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek z grupy karbaminianów, inhibitor acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy.

Dopuszczony do obrotu po raz pierwszy: 12.05.1998 r.

Organiczny związek chemiczny z grupy karbaminianów, jest inhibitorem acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy. Prawdopodobnie ułatwia neuroprzebieżność przez spowolnienie rozpadu acetylocholinoesterazy uwalnianej przez nieuszkodzone cholinergiczne komórki nerwowe. Przez to może działać korzystnie w zaburzeniach czynności poznawczych towarzyszących chorobie Alzheimera. Rywastygmina łączy się z acetylocholiną w kompleks, przez co czasowo unieczynia ten enzym. U człowieka dawka 3 mg zmniejsza aktywność acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym o ok. 40% w okresie do 1,5h od podania. Aktywność enzymu normalizuje się po ok. 9 h od wystąpienia najsilniejszego działania hamującego. U chorych na chorobę Alzheimera hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy zależało od dawki, jeśli podawano do 6 mg 2 razy dziennie. Rywastygmina jest wchłaniana szybko i całkowicie. Największe stężenie w osoczu osiąga po ok. 1 h. Słabo się wiąże z białkami osocza (ok. 40%). Łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Jest szybko metabolizowana wskutek hydrolizy. Okres półtrwania w osoczu wynosi ok. 1 h. Nie kumuluje się w organizmie, jest wydalana w postaci metabolitów przez nerki. Może nasilać działanie leków zwiotczających pochodnych sukcylocholinoesterazy; interakcje mogą występować podczas równoległego stosowania rywastygminy oraz leków cholinergicznych lub cholinolitycznych.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 9 mg.

Kwetiapina

Kod ATC: N05 AH 04

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne

Dopuszczony do obrotu po raz pierwszy: 10.08.2010 r.

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit u człowieka, N-dealkilkwetiapina, działają na dużą grupę receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina oraz N-dealkilkwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów mózgowych serotoniny (5HT₂) oraz dla dopaminy (D₁ i D₂). Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂, ma związek z klinicznymi właściwościami przeciwpsychotycznymi i niewielkimi pozapiramidowymi (EPS) działaniami niepożądanymi kwetiapiny. Ponadto, N-dealkilkwetiapina ma duże powinowactwo do transporterów norepinefryny (NET). Kwetiapina i N-dealkilkwetiapina cechują się również dużym powinowactwem do receptorów histaminergicznych oraz alfa-1-adrenergicznych, z mniejszym powinowactwem do receptorów alfa-2-adrenergicznych oraz receptorów serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina nie wykazuje wyraźnego powinowactwo do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów dla benzodiazepin.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,4 g.

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Donepezyl

Donepezyl Bluefish jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera (ChPL Donepezyl Bluefish).

Rywastygmina

Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia typu alzheimerowskiego. Leczenie objawowe łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (ChPL Exelon).

Kwetiapina

Leczenie schizofrenii. Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii. Leczenie dużych epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Etiagen nie jest wskazany w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji (ChPL Etiagen).

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2014 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną Opinię dotyczącą zasadności dalszego finansowania donepezylu, rywastygminy i kwetiapiny we wskazaniach tożsamych z obecnie ocenianym zleceniem.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
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	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>Uzasadnienie</p> <p>Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie inhibitorów cholinoesterazy w terapii otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Dostępne dowody z badań klinicznych wskazują, że stosowania kwetiapiny powinno być ograniczone do chorych z ciężkimi objawami pozapoznawczymi, powodującymi istotne cierpienie lub zagrożenia, niepoddających się leczeniu innymi metodami lub przy braku możliwości ich zastosowania.</p>

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego

Otępienie 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 (Podlewski 2010).

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 nigrostrzałnej, 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 acetylocholinu 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 (Podlewski 2010).

Epidemiologia

Częstość występowania otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego szacuje się na 3,5/100 000 osobolat (Savica 2013).

Obraz kliniczny

Objawy psychiczne: najbardziej typowe są omamy wzrokowe, zazwyczaj dokładnie ukształtowane i szczegółowe, występujące u 60% chorych. Charakterystyczne są również usystematyzowane urojenia. Nieco rzadziej występują omamy dotyczące innych zmysłów (np. słuchowe). Ważne znaczenie praktyczne ma nadwrażliwość na klasyczne neuroleptyki (wyraźne pogorszenie zespołu parkinsonowskiego), występująca u ok. 50% chorych (Barcikowska 2011).

Objawy neurologiczne: zespół parkinsonowski zazwyczaj jest słabo lub średnio nasilony, cechuje się głównie ubogością ruchów, cichą mową, maskowatą twarzą oraz zaburzeniami postawy i równowagi; nie ma natomiast drżenia. Leczenie lewodopą jest mało skuteczne. W odróżnieniu od choroby Parkinsona parkinizm występujący w przebiegu otępienia z ciałami Lewy'ego jest symetryczny. Typowym objawem są również upadki, występujące znamienne częściej niż u chorych z ChA. Występują też omdlenia i przejściowe zaburzenia świadomości (Barcikowska 2011).

Objawy poznawcze: chorzy początkowo przeżywają zaburzenia uwagi oraz czynności wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych; nie stwierdza się pogorszenia pamięci krótkoterminowej. Charakterystyczne są fluktuacje stanu czynności poznawczych, cechujące się dużymi zmianami poziomu uwagi i kontaktu.

Rokowanie

Choroba ma przebieg postępujący i trwa na ogół kilka lat (Barcikowska 2011). Podobnie jak w przypadku wszystkich otępień zwyrodnieniowych, osłabienie funkcji poznawczych u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB) postępuje nieuchronnie do śmierci (UpToDate 2013).

2.2.2. Otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

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.

Epidemiologia

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 (Savica 2013).

Patofizjologia/etiologia

Z otępieniem w chorobie Parkinsona związane są trzy rodzaje zmian histopatologicznych: współistniejące cechy choroby Alzheimera (płytki starcze i zwyrodnienie neurofibrylarne), ciała Lewy'ego (w strukturach korowych i podkorowych) oraz pierwotne zwyrodnienie istoty czarnej. Rzadziej obserwuje się patologiczne formy białka tau,

takie jak złogi włóknkowe lub zmiany gąbczaste. Zarówno ciała Lewy'ego, jak i neuryty zawierają alfa-synukleinę, obecną przede wszystkim w istocie czarnej. Płytki starcze zbudowane z beta-amyloidu występujące w chorobie Alzheimera także zawierają alfa-synukleinę. Podobnie do innych naturalnie występujących białek o niepofałdowanej strukturze konformacja synukleiny w chorobie Parkinsona z otępieniem, podlega zmianie na pofałdowaną. Kluczową cechą neuropatologii choroby Parkinsona z otępieniem, choroby rozsianych ciał Lewy'ego i choroby Alzheimera jest obecność ubikwitynowych wtrętów cytoplazmatycznych, takich jak ciała Lewy'ego, obecnych w korze mózgu (Rowland 2012).

Obraz kliniczny

Otępienie pojawia się zwykle w późniejszym okresie choroby, która zazwyczaj w tych przypadkach ma też cięższy przebieg ruchowy. Czynniki ryzyka rozwoju PDD to: starszy wiek chorych, dłuższy czas trwania choroby, większe nasilenie zaburzeń ruchowych oraz postać choroby przebiegająca z dominującą sztywnością (Emre 2003).

W PDD może występować tzw. otępienie podkorowe, w którym dominują zaburzenia uwagi, przypominania, wzrokowo-przestrzenne, fluencji słownej. Pojawia się także ograniczenie zdolności planowania i posługiwania się nabytymi informacjami. Współistnieje apatia, zubożenie inicjatywy, spowolnienie procesów myślowych (bradyfrenia). Cechy otępienia korowego, charakterystycznego dla AD, jak afazja, apraksja, agnozja, są rzadkie lub nie występują (ALZH 2013).

Oprócz zaburzeń poznawczych pojawiają się często: apatia, depresja, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, lęk, omamy oraz urojenia. Depresja i lęk są najczęściej występującymi zaburzeniami psychicznymi w PD i PDD. Nasilone zaburzenia nastroju pogarszają funkcje poznawcze i powinno się je leczyć w pierwszej kolejności. W PDD objawy psychotyczne występują częściej niż w PD. Najczęstszymi objawami wytwórczymi są halucynacje (ok. 30%) i urojenia. Charakterystyczne dla PDD jest urojeniowe mylne rozpoznawanie osób (zespół Capgrasa). U około 25% chorych występują żywe koszmary senne, które mogą zwiastować rozwinięcie się zaburzeń świadomości typu majaczenia (ALZH 2013).

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

Wskazanie pozarejestacyjne w zleceniu Ministra Zdrowia, proponowane do refundacji kwetiapiny z art. 40 ustawy o refundacji, sformułowane, jako „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 stwierdzone na podstawie obserwacji chorego: zachowania agresywne, krzyczenie, niepokój, pobudzenie, wędrowanie, zachowania kulturowo nieodpowiednie, odhamowanie seksualne, zbieractwo, przeklinanie. Druga grupa to zaburzenia psychiczne stwierdzone na podstawie badania i wywiadu chorobowego: lęk, depresja, urojenia i halucynacje, mylne rozpoznawanie osób (Gabryelewicz 2007).

Otępienie może występować w przebiegu następujących chorób:

- choroba Alzheimera (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-mózdzkowy;

- padaczka;
- choroby metaboliczne, tło toksyczne, niedoborowe, alkoholizm, zespół Wernickiego-Korsakowa;
- zatrucie lekami;
- choroby metaboliczne: niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy B12, niewydolność wątroby, hiperkalcemia;
- choroba Creutzfelda-Jakoba;
- AIDS;
- inne choroby zakaźne, np. kiła układu nerwowego, stwardnienie rozsiane (SM), zapalenie mózgu;
- zapalenie naczyń;
- wodogłowie;
- guzy wewnątrzczaszkowe;
- przyczyny pourazowe, krwiak półtwardówkowy;
- przyczyny nieznanne.

Analiza charakterystyk produktów leczniczych zawierających kwetiapinę wykazała różnice pomiędzy zarejestrowanymi wskazaniami tych produktów (w tym produktów zawierających tę samą dawkę kwetiapiny). Wszystkie przedmiotowe produkty są zarejestrowane w leczeniu schizofrenii i leczeniu epizodów maniакаlnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, natomiast tylko niektóre posiadają rejestrację w zapobieganiu nawrotom choroby dwubiegunowej (manii, depresji lub epizodom mieszanym), w leczeniu objawów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej i leczeniu dużej depresji. W charakterystykach niektórych produktów leczniczych zaznaczono, że nie wykazano, aby produkt zapobiegał nawrotom epizodów maniакаlnych lub depresyjnych.

2.3. Technologie alternatywne

Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego i choroby Parkinsona

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

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego z dziedziny neurologii, otrzymanej na potrzeby poprzedniego opracowania, 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 addycyjny.

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

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

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach aktualizacji przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących postępowania z pacjentami w przebiegu choroby Parkinsona, choroby Lewy'ego i innych odnaleziono wyłącznie dwie publikacje: NHS 2015 oraz Connolly 2014. NHS 2015 zaleca stosowanie rywastygminy oraz donepezylu w pierwszej linii leczenia psychozy oraz w drugiej linii leczenia apatii, agresji oraz pobudzenia i niepokoju o nasileniu umiarkowanym do silnego w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona. Kwetiapina zalecana jest w pierwszej linii leczenia agresji oraz pobudzenia i niepokoju o wysokim nasileniu oraz w drugiej linii leczenia psychozy w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona. Publikacja Connolly 2014 zestawia interwencje rekomendowane w terapii niemotorycznych objawów choroby Parkinsona i zaleca kwetiapinę w terapii halucynacji w przebiegu choroby Parkinsona. Rekomendację wymieniają kwetiapinę, jako interwencję o możliwej skuteczności w terapii halucynacji. Poniżej przedstawiono również podsumowanie rekomendacji postępowania klinicznego odnalezionych w ramach poprzedniego raportu (Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we

wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-RK-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2014 r.).

Podsumowując odnaleziono szereg silnych rekomendacji za stosowaniem donepezylu oraz rywastygminy w ocenianych wskazaniach, tj. otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego oraz choroby Parkinsona. Rekomendacje dotyczące zastosowania kwetiapiny w zaburzeniach psychicznych u chorych z otępieniem są na ogół pozytywne z ograniczeniami, kwetiapina zalecana jest wyłącznie u pacjentów z ciężkimi objawami oraz do krótkiego stosowania z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Tabela 2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja				
<p>NHS 2015 Terapia zaburzeń behawioralnych u pacjentów z demencją Przegląd rekomendacji i opinia ekspercka Siłę zaleceń oceniono zgodnie z kryteriami NICE: 1 – rekomendacja oparta o wysokiej jakości dowody kliniczne (przeglądy literatury, RCT); 2 – rekomendacja oparta o umiarkowanej jakości dowody kliniczne (nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną); 3 – rekomendacja oparta o niskiej jakości dowody kliniczne (badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków); 4 – rekomendacja oparta o opinię ekspercką</p>	Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona				
	Objawy	Pierwsza linia leczenia	Siłą zaleceń	Druga linia leczenia	Siłą zaleceń
	Depresja	Citalopram	4	Sertalina, mirtazapina	4
	Apatia	Citalopram	4	Donepezyl, rywastygmina, galantamina	2
	Psychoza	Rywastygmina, donepezyl, galantamina	2–3	Kwetiapina	3
	Agresja	Kwetiapina	3	Donepezyl, galantamina, rywastygmina	3
	Umiarkowane pobudzenie/ niepokój	Citalopram	3	Rywastygmina, donepezyl, galantamina	3
	Silne pobudzenie/ niepokój	Kwetiapina	3	Rywastygmina, donepezyl, galantamina	3
	Zaburzenia snania/ bezsenność	Temazepam, zopiklon	3	Zolpidem	3
	Zaburzenia fazy REM (koszmary nocne)	Klonazepam	3	-	-
<p>Connolly 2014 Farmakologiczna terapia choroby Parkinsona. Przegląd systematyczny literatury i opinia ekspercka. Siłę zaleceń oceniono zgodnie z kryteriami AAN: A – terapia o udowodnionej skuteczności, B – terapia o prawdopodobnej skuteczności, C – terapia o możliwej skuteczności, U – terapia o nieudowodnionej skuteczności lub dla której dowody skuteczności są sprzeczne.</p>	Otępienie naczyniopochodne i związane z zawałem serca				
	Nie zaleca się stosowania inhibitorów cholinesterazy, z uwagi na brak rejestracji leków w tych wskazaniach. Leki, jeśli są przepisywane, powinny być stosowane zgodnie z zaleceniami dla choroby Alzheimera i z dużą ostrożnością.				
	Inne postaci otępienia.				
	Brak dowodów skuteczności jakichkolwiek terapii.				
	Przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące dla wybranych niemotorycznych objawów choroby Parkinsona.				
	Objaw	Leczenie	Siła zaleceń		
	Depresja	citalopram	U		
		fluoksetyna	C		
		paroksetyna	U		
		sertalina	U		
wenlafaksyna		B			
nortryptylina		C			
dezipramina		B			
klozapina		B			
Halucynacje	kwetiapina	C			
	rywastygmina	C			

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne opublikowane do końca 2013 r. – podsumowanie / donepezyl

Wskazanie	Organizacja (skrót), rok; kraj	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	

Wskazanie	Organizacja (skrót), rok; kraj	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Ostępnie w przebiegu choroby Parkinsona	EFNS 2011, Europa	+			Zaleca się stosowanie inhibitorów cholinesterazy, w tym donepezylu
	RTRHC 2001, Włochy	+			Rekomenduje się (ogólnie) stosowanie leków z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy
	SIGN 2010, Szkocja	+			W cytowanym dokumencie przytoczono wyniki 3 badań klinicznych z randomizacją umiarkowanej jakości, wskazujących na skuteczność donepezylu w analizowanym wskazaniu.
	ACP/AAP 2008, USA	+			W rekomendacjach nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania donepezylu. Zalecono podejmowanie zindywidualizowanych decyzji dotyczących leczenia inhibitorami cholinesterazy, przy braku możliwości porównania pomiędzy sobą poszczególnych leków.
	APA 2007, USA	+			Sformułowano „silną” rekomendację odnoszącą się do całej grupy inhibitorów cholinesterazy – zaleca się zastosowanie leku z tej grupy u pacjentów z ostępniem łagodnym do umiarkowanego.
	NICE 2006, UK	+			Zaleca się stosowanie inhibitorów cholinesterazy, jednak nie jest to zalecenie oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości i zalecono dalsze badania. Brak szczegółowego odniesienia do poszczególnych leków z tej grupy.
	NCCCC 2006, UK	+			Zaleca się stosowanie inhibitorów cholinesterazy, jednak nie jest to zalecenie oparte na dowodach naukowych wysokiej jakości i zalecono dalsze badania. Brak szczegółowych rekomendacji dotyczących poszczególnych leków z tej grupy, ale wśród analizowanych dowodów naukowych zidentyfikowano badania z randomizacją wskazujące na skuteczność donepezylu w tym wskazaniu.
	IGERO 2006, Polska	+			Brak odniesienia do stosowania donepezylu. Zalecany jest inny lek, należący do tej samej grupy (inhibitory cholinesterazy).
Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego	RTRHC 2011, Włochy	+			W rekomendacji wskazano na dostępność dowodów efektywności klinicznej inhibitorów cholinesterazy. W treści rekomendacji nie wyróżniono donepezylu, natomiast z podsumowania dowodów naukowych wynika, że badania wspierające zastosowanie donepezylu są niskiej jakości, a dowody naukowe z najwyższego poziomu dostępne są dla rywastygminy.
	BAP 2011, UK	+			Silnie rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów cholinesterazy, przy umiarkowanej sile dowodów naukowych przemawiających na rzecz równoważności wszystkich leków tej grupy.
	ACP/AAP 2008, USA	+			W rekomendacjach nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania donepezylu. Zalecono podejmowanie zindywidualizowanych decyzji dotyczących leczenia inhibitorami cholinesterazy, przy braku możliwości porównania pomiędzy sobą poszczególnych leków.
	APA 2007, USA	+			Sformułowano rekomendację o umiarkowanej sile dotyczącą możliwości zastosowania leku z grupy inhibitorów cholinesterazy w analizowanym wskazaniu.
	IGERO 2006, Polska	+			W rekomendacji wskazano, że inhibitory cholinesterazy, do których należy donepezyl, mają korzystne działanie na objawy zaburzeń poznawczych, ale dowody naukowe skuteczności donepezylu są gorszej jakości niż rywastygminy.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne opublikowane do końca 2013 r. – podsumowanie / rywastygmina

Wskazanie	Organizacja (skrót), rok; kraj	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
Ostępnie w przebiegu choroby Lewy'ego	RTRHC 2011, Włochy	+			W rekomendacji wskazano na <u>dostępność dowodów efektywności klinicznej inhibitorów cholinesterazy</u> . W treści rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania rywastygminy, natomiast z opisu dowodów naukowych wynika, że rywastygmina posiada badania wyższej jakości, niż pozostałe leki z tej grupy.
	BAP 2011, UK	+			<u>Silnie rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów cholinesterazy</u> , przy umiarkowanej sile dowodów naukowych przemawiających na rzecz <u>równoważności leków tej grupy</u> .
	ACP/AAP 2008, USA	+			W rekomendacjach nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania rywastygminy. Zalecono <u>podejmowanie zindywidualizowanych decyzji dotyczących leczenia inhibitorami cholinesterazy</u> , przy braku możliwości porównania pomiędzy sobą poszczególnych leków.

Wskazanie	Organizacja (skrót), rok; kraj	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
	IGERO 2006, Polska	+			W rekomendacji wskazano, że inhibitory cholinoesterazy mają korzystne działanie na objawy zaburzeń poznawczych, a rywastygmina posiada dowody naukowe najlepszej jakości wśród leków tej grupy (RCT).

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne opublikowane do końca 2013 r. – podsumowanie / kwetiapina

Wskazanie	Organizacja (skrót), rok; kraj	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Z ograniczeniami	Negatywna	
ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIENIEM (bez względu na etiologię otępienia)					
Objawy neuropsychiatryczne u chorych z otępieniem	RTRHC 2011, Włochy				W rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do stosowania kwetiapiny. Zalecenie dotyczy stosowania leków przeciwpsychotycznych wleczeniu psychozy i zachowań agresywnych związanych z otępieniem. Ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych zaleca się <u>ograniczenie stosowania leków przeciwpsychotycznych do stanów zagrażających lub powodujących skrajne cierpienie pacjentów lub opiekunów</u> . W niektórych przytoczonych pracach naukowych wykazywano <u>lepszy profil bezpieczeństwa atypowych leków przeciwpsychotycznych</u> , w porównaniu z typowymi.
Psychoza i pobudzenie u chorych z otępieniem	APA 2007, USA		+/-		Zaleca się <u>indywidualizowany dobór leku przeciwpsychotycznego</u> , w szczególności z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa. Podkreśla się ryzyko ciężkich działań niepożądanych, w szczególności u pacjentów z ch. Parkinsona i ch. Lewy'ego. Kwetiapinę podano jako przykład leku, który <u>mógłby być rozważony jako lek pierwszego wyboru u pacjentów szczególnie wrażliwych na niepożądane działania pozapiramidowe</u> (ch. Parkinsona, ch. Lewy'ego).
ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIENIEM W PRZEBIEGU CHOROBY ALZHEIMERA					
Ogólne zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń zachowania, zaburzeń psychicznych i zaburzeń nastroju w ch. Alzheimer	EFNS 2010, Europa		+/-		Leki przeciwpsychotyczne II generacji (do których należy kwetiapina) powinny być stosowane <u>w małych dawkach, w ściśle określonych przypadkach</u> , po wyczerpaniu innych opcji leczenia, w umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach psychicznych. Zwraca się uwagę <u>na ryzyko ciężkich działań niepożądanych</u> .
	NICE 2006/2011		+/-		Nie sformułowano rekomendacji bezpośrednio odnoszącej się do stosowania kwetiapiny. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych powinno być ograniczone do chorych wykazujących ciężkie zaburzenia, powodujące istotne cierpienie lub zagrożenie dla pacjenta lub osób trzecich.
	IGERO 2006, Polska		+/-		Zaleca się ostrożność w stosowaniu leków neuroleptycznych (w tym II generacji, do których należy kwetiapina) ze względu na <u>znaczne ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych</u> . Są one rekomendowane <u>do maksymalnie krótkiego stosowania</u> w przypadku objawów psychicznych oraz w niektórych przypadkach niespecyficznego pobudzenia towarzyszącego AD i niereagującego na inne metody, w tym niefarmakologiczne
Pobudzenie w przebiegu ch. Alzheimer	IGERO 2006, Polska		+/-		Kwetiapinę określono jako <u>najbardziej „obiecujący” lek przeciwpsychotyczny II generacji w leczeniu pobudzenia</u> w otępieniu u chorych z ch. Alzheimer, jednak leki z tej grupy w ch. Alzheimer należy stosować ostrożnie (w 2005 r. FDA wydała ostrzeżenie o możliwym podwyższeniu przez te leki ryzyka śmierci wśród chorych z AD i zaburzeniami zachowania)
Depresja w przebiegu ch. Alzheimer	NICE 2006/2011				Brak odniesienia stosowania kwetiapiny lub innych leków z grupy pochodnych diazepiny, oksazepiny i tiazepiny w tym wskazaniu
	IGERO 2006, Polska				Brak odniesienia stosowania kwetiapiny lub innych leków z grupy pochodnych diazepiny, oksazepiny i tiazepiny w tym wskazaniu
Zaburzenia psychiczne w przebiegu ch. Alzheimer	IGERO 2006, Polska	+			Leki przeciwpsychotyczne nowej generacji, w tym kwetiapina, należy do leków stosowanych z wyboru w tym wskazaniu.

ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIeniem W PRZEBIEGU CH. LEWY'EGO					
Zaburzenia psychiatryczne u chorych z DLB	BAP 2010, UK				W zaleceniach nie odniesiono się do stosowania kwetiapiny, jednak w cytowanej pracy analizowano wyłącznie leki mające zastosowanie w leczeniu otępienia (w tym leki wykazujące dodatkowy wpływ na objawy pozapoznawcze).
Objawy pozapoznawcze u ch. z DLB	NICE 2006/2011		+/-		Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych <u>można rozważyć u chorych z ciężkimi objawami</u> pozapoznawczymi, powodującymi istotne cierpienie, mając na uwadze szczególnie wysokie ryzyko działań niepożądanych
Zaburzenia psychotyczne w ch. Lewy'ego	IGERO 2006, Polska	+			<u>Zalecane</u> zastosowanie leków p/psychotycznych <u>nowej generacji</u> , w tym kwetiapiny.
Depresja w ch. Lewy'ego	NICE 2006/2011				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny w tym wskazaniu.
	IGERO 2006, Polska				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny w tym wskazaniu.
ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIeniem W PRZEBIEGU CH. PARKINSONA					
Zaburzenia psychotyczne u pacjentów z chorobą Parkinsona z otępieniem	EFNS 2011, Europa		+/-		<u>Kwetiapinę określono, jako lek „możliwie użyteczny”</u> w tym wskazaniu i <u>względnie bezpieczny</u> . Rekomendacja oparta wyłącznie o konsensus ekspertów. Lepiej udowodniona jest skuteczność klozapiny (silniejsza rekomendacja), jednak jest to lek o gorszym profilu bezpieczeństwa.
	SIGN 2010, Szkocja	+			Sformułowano rekomendację o umiarkowanej sile rozważenia stosowania kwetiapiny u pacjentów, u których nie jest możliwe rygorystyczne monitorowanie obrazu krwi, wymagane w przypadku leczenia klozapiną.
	NICE 2006, UK		+/-		Sformułowano „słabą” rekomendację <u>rozważenia zastosowania atypowego leku przeciwpsychotycznego</u> . Nie odniesiono się bezpośrednio do kwetiapiny.
	NCCCC 2006, UK		+/-		Sformułowano „słabą” rekomendację <u>rozważenia zastosowania atypowego leku przeciwpsychotycznego</u> , bez bezpośredniego odniesienia do kwetiapiny. W czasie formułowania rekomendacji badania dotyczące stosowania kwetiapiny w tym wskazaniu były w toku.
	IGERO 2006, Polska	+			<u>Zaleca się stosowanie neuroleptyków nowej generacji</u> , w tym kwetiapiny
Zaburzenia depresyjne w ch. Parkinsona z otępieniem	EFNS 2011, Europa				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny lub innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu
	SIGN 2010, Szkocja				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny lub innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu
	NICE 2006, UK				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny lub innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu
	NCCCC 2006, UK				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny lub innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu. Brak dowodów naukowych skuteczności i bezpieczeństwa jakichkolwiek terapii w tym wskazaniu.
	IGERO 2006, Polska				Brak odniesienia do stosowania kwetiapiny lub innych atypowych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu
ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIeniem W PRZEBIEGU OTĘPIENIA CZOŁOWO-SKRONIOWEGO (FTD)					
Zaburzenia psychiczne u chorych z FTD	BAP 2010, UK				W cytowanej pracy nie odniesiono się do stosowania kwetiapiny, ani innych leków przeciwpsychotycznych w tym wskazaniu.
	IGERO 2006, Polska	+			Leki przeciwpsychotyczne są <u>szeroko stosowane u chorych z FTD</u> , obok leków przeciwpadaczkowych, dla opanowania pobudzenia. Ze względu na bezpieczeństwo <u>zalecono wybór leków nowej generacji</u> (do których zaliczana jest kwetiapina).
ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z OTĘPIeniem NACZYNIOPHODNYM (VaD)					
Objawy pozapoznawcze u chorych z VaD	NICE 2006/2011		+/-		Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych <u>można rozważyć u chorych z ciężkimi objawami</u> pozapoznawczymi, powodującymi istotne cierpienie.
Zaburzenia psychiczne u chorych z VaD	IGERO 2006, Polska		+/-		Zalecenia jak w ch. Alzheimer, tj.: leki p/psychotyczne nowej generacji rekomendowane <u>do maksymalnie krótkiego stosowania</u> w przypadku objawów psychotycznych oraz w niektórych przypadkach niespecyficznego pobudzenia niereagującego na inne metody, w tym niefarmakologiczne (znaczące ryzyko poważnych objawów niepożądanych); leki p/psychotyczne <u>nowej generacji są lekami z wyboru</u> w leczeniu zaburzeń psychotycznych

ZABURZENIA PSYCHICZNE U CHORYCH Z ROZPOZNANIEM OTĘPIENIA MIESZANEGO				
Objawy pozapoznawcze u chorych z otępieniem mieszanym	NICE 2006/2011		+/-	Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych <u>można rozważyć u chorych z ciężkimi objawami</u> pozapoznawczymi, powodującymi istotne cierpienie lub zagrożenie

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (11.05.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniej Opinii Rady Przejrzystości w ocenianym wskazaniu. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

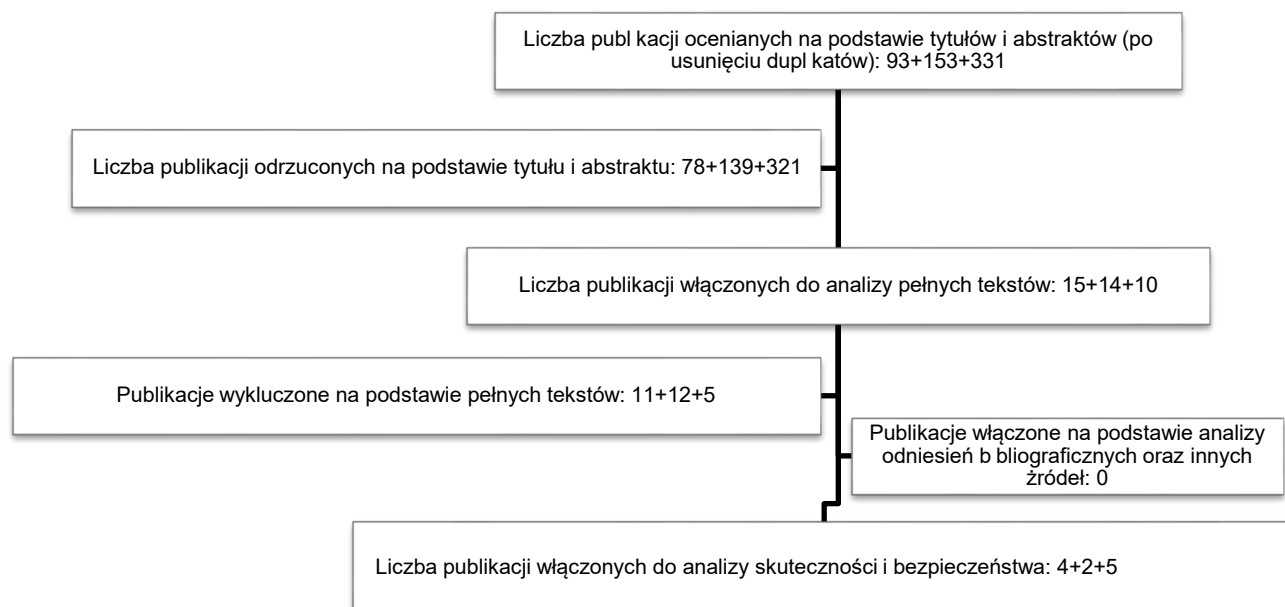
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 6. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<p><u>Interwencje, populacja:</u> Donepezyl: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona Kwetiapina: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem Rywastygmina: otępienie z ciałami Lewy'ego</p>	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. <p>Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.</p>	<p>Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.</p> <p>Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.</p>
<p><u>Punkty końcowe:</u> Włączono badania, w których analizowano następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA (otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego + otępienie w przebiegu choroby Parkinsona + zaburzenia psychiczne w przebiegu otępienia inne niż w ChPL).

3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego literatury oraz wyniki publikacji włączonych do analizy klinicznej opracowania oraz do analizy bezpieczeństwa leków. Ponadto zestawiono również krótką charakterystykę skali stosowanych w badaniach.

Tabela 7. Charakterystyka skali/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Nazwa skali	Opis
BPRS (ang. Brief Psychiatric Rating Scale)	24-punktowa skala do szybkiej oceny dynamiki objawów psychopatologicznych wśród pacjentów psychiatrycznych z różnymi rozpoznaniem
CGI-C (ang. Clinical Global Impression of Change)	Skala ogólnej oceny stanu pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta, punktacja 0–7: od 1 – bardzo duża poprawa do 7 – bardzo duże pogorszenie, 4 – brak zmian.
CGI-S (ang. Clinical Global Impression – Severity of Illness)	Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów
CMAI (ang. Cohen-Mansfield Agitation Score)	Skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield: punktacja od 0 do 203, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, ocenia 29 pozycji związanych z pobudzeniem wynikającym z pogorszenia zdolności poznawczych pacjenta, każda jest oceniana od 0 do 7 punktów, oceniane zachowania: wędrowanie, agresja, niewłaściwe odpowiedzi, gromadzenie, seksualne odhamowanie.
MMSE (ang. Mini-Mental State Examination)	Krótką skalę oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, ocena obejmuje 5 obszarów aktywności poznawczej: orientację, pamięć, uwagę, przypominanie, słownictwo, prakcję konstrukcyjną
NPI (ang. Neuropsychiatric Inventory)	Skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, obejmuje 12 domen: urojenia, halucynacje, pobudzenie/agresję, dysforyę, lęk, euforię, apatię, odhamowanie, drażliwość/chwiejność emocjonalną, zaburzenia motoryczne, zaburzenia zachowania występujące w nocy, zaburzenia apetytu i jedzenia. Obejmuje subskalę <i>NPI-Distress</i> – ocenia obciążenie opiekuna, punktacja 0–60 punktów, wyższy wynik oznacza większe obciążenie.
UPDRS (ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scales)	Obszerna, globalna skala liczbowa służąca do oceny wielu ruchowych i behawioralnych objawów choroby Parkinsona. Zawiera ocenę stanu psychicznego, ocenę sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, badanie czynności ruchowych, ocenę ewentualnych powikłań terapii, skalę Hoehn i Yahra oraz skalę Schwaba i Englanda.

3.2.1. Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona – donepezyl, rywastygmina

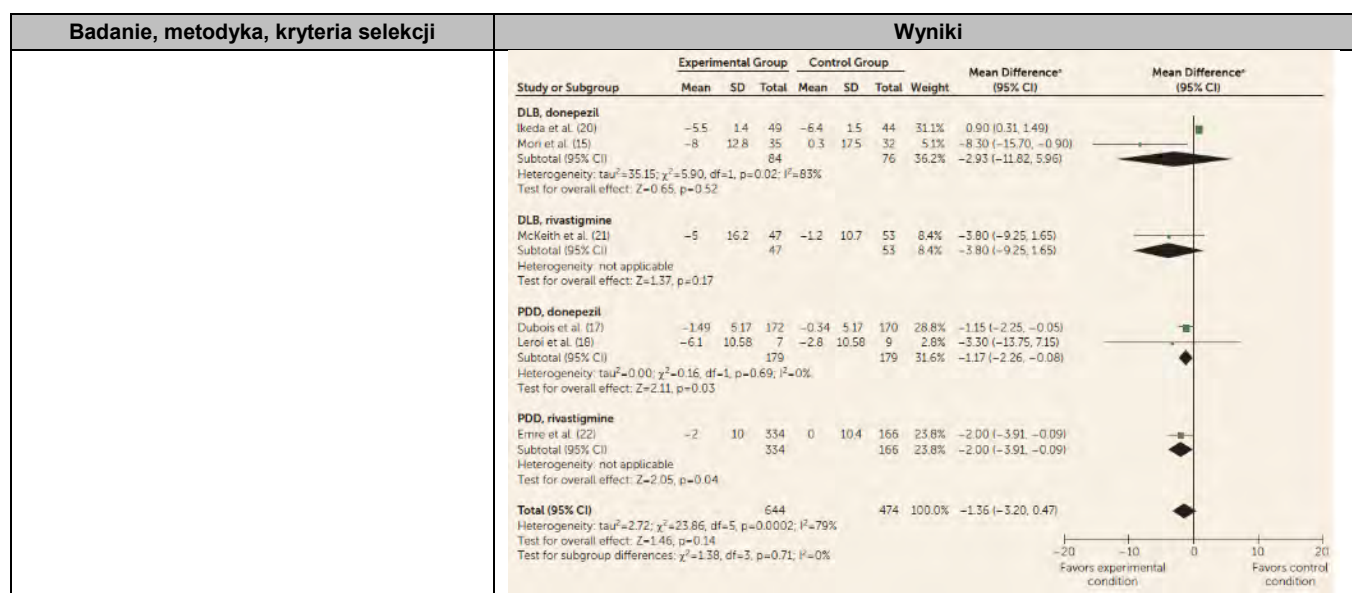
W przypadku otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona oceniano skuteczność leków zawierających następujące substancje czynne: donepezyl, rywastygmina. W ramach systematycznego przeglądu literatury obejmującego aktualizację poprzedniego opracowania (Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestrowanych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-RK-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2014 r.) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne literatury (Cummings 2016, Barcelon 2016, Stinton 2015). Odnaleziono również analizę kumulatywną wyników, Mori 2015, przeprowadzoną na podstawie badań randomizowanych II i III fazy przeprowadzonych przez zespół Ikeda-Mori w latach 2012–2015 dotyczącą wpływu donepezylu na częstość występowania u pacjentów pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych. Analizę Mori 2015 włączono do analizy bezpieczeństwa. Ponadto odnaleziono jedną publikację (Buckley 2015) oceniającą relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leków z grupy inhibitorów cholinoesterazy (do których należą donepezyl i kwetiapina) u pacjentów z demencją.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji leki z grupy inhibitorów cholinoesterazy mogą opóźniać wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona. Terapia ta może opóźnić lub obniżyć zapotrzebowanie na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi.

Tabela 8. Przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną donepezylu i/lub rywastygminy u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona.

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki
<p>Cummings 2016 <u>Źródła finansowania:</u> Eisai Co. Ltd. Cel: donepezyl w terapii objawów neuropsychiatrycznych w przebiegu choroby Alzheimera oraz demencji z ciałami Lewy'ego. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd., wyszukiwanie wykonano w bazie MEDLINE przez PubMed oraz bazie EMBASE Populacja: pacjenci z chorobą Alzheimera oraz demencją z ciałami Lewy'ego Interwencja: donepezyl Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano</p>	<p>Skuteczność donepezylu u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego oceniano na podstawie dwóch badań randomizowanych, przy użyciu skali NPI-plus (Neuropsychiatric Inventory, skala oceny objawów neuropsychicznych) oraz jednego badania otwartego, do którego włączano pacjentów z nawrotem objawów neuropsychiatrycznych.</p> <p>Wyniki skuteczności badania II fazy dla obszarów NPI-2 (omamy) oraz NPI-4 (depresja/dysforia) wykazywały na istotną statystycznie skuteczność donepezylu w dawce 10 mg w porównaniu z placebo $p < 0,0001$). Wynik skuteczności dla obszaru NPI-2 (omamy) również wykazywał na istotną statystycznie skuteczność donepezylu w dawce 5 mg w porównaniu z placebo $p < 0,0001$.</p> <p>W badaniu III fazy również uzyskiwano lepsze wyniki w grupie interwencji, jednakże nie uzyskały one istotności statystycznej.</p> <p>W badaniu otwartym, do którego włączano pacjentów z nawrotem objawów neuropsychiatrycznych, uzyskano istotną statystycznie poprawę z zmniejszeniu omamów u pacjentów, po zwiększeniu dawki donepezylu z 5 mg do 10 mg w 2 i 4 tygodniu obserwacji ($p < 0,0001$).</p>
<p>Barcelon 2016 (dostępny wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego) <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji Cel: donepezyl w terapii demencji w przebiegu choroby Parkinsona. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak danych Populacja: pacjenci z demencją w przebiegu choroby Parkinsona Interwencja: donepezyl w dawce 10 mg Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano</p>	<p>Do analizy włączono 4 RCT oceniające skuteczność kliniczną donepezylu w porównaniu z placebo u pacjentów z demencją oraz zaburzeniami poznawczymi w przebiegu choroby Parkinsona.</p> <p>Analiza wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność donepezylu w porównaniu z placebo poprawę stanu pacjentów w zakresie zaburzeń poznawczych mierzonych w skali Mini-Mental State Examination (MMSE). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie pozostałych punktów końcowych.</p>
<p>Stinton 2015 <u>Źródła finansowania:</u> publiczne Cel: terapia otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marca 2015, nie wskazano, w jakich bazach prowadzono wyszukiwanie Populacja: pacjenci z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego oraz pacjenci z otępieniem w</p>	<p>Do przeglądu włączono 2 RCT oceniające skuteczność donepezylu u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego (DLB), 4 RCT oceniające skuteczność donepezylu u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona (PDD) oraz jedno badanie oceniające skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego. Ponadto w przeglądzie oceniano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona, które nie jest wskazaniem ocenianym.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki analizy w dla poszczególnych punktów końcowych.</p> <p>Wykres 1. Ocena poprawy stanu pacjenta, donepezyl lub rywastygmina vs. placebo (wyniki oznaczone: DLB, donepezyl; PDD, donepezyl)</p>

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
<p>przebiegu choroby Parkinsona Interwencja: nie sprecyzowano Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano</p>	<p>Wykres 2. Ocena pogorszenia stanu pacjenta, donepezyl lub rywastygmina vs. placebo (wyniki oznaczone: DLB, donepezyl; PDD, donepezyl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental Group</th> <th colspan="2">Control Group</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio^a (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">DLB, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Mori et al. (15)</td> <td>18</td> <td>28</td> <td>10</td> <td>30</td> <td>6.7%</td> <td>1.93 (1.08, 3.43)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>28</td> <td></td> <td>30</td> <td>6.7%</td> <td>1.93 (1.08, 3.43)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>18</td> <td></td> <td>10</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.23, p=0.03</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Aariland et al. (16)</td> <td>5</td> <td>12</td> <td>2</td> <td>12</td> <td>1.4%</td> <td>2.50 (0.60, 10.46)</td> </tr> <tr> <td>Dubois et al. (17)</td> <td>85</td> <td>170</td> <td>68</td> <td>170</td> <td>46.9%</td> <td>1.25 (0.99, 1.59)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>182</td> <td></td> <td>182</td> <td>48.3%</td> <td>1.29 (1.02, 1.63)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>90</td> <td></td> <td>70</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\chi^2=0.88$, df=1, p=0.35; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=2.10, p=0.04</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, rivastigmine</td> </tr> <tr> <td>Emre et al. (22)</td> <td>134</td> <td>329</td> <td>49</td> <td>165</td> <td>45.0%</td> <td>1.37 (1.05, 1.79)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>329</td> <td></td> <td>165</td> <td>45.0%</td> <td>1.37 (1.05, 1.79)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>134</td> <td></td> <td>49</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.31, p=0.02</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>539</td> <td></td> <td>377</td> <td>100.0%</td> <td>1.37 (1.15, 1.62)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>242</td> <td></td> <td>129</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\chi^2=2.60$, df=3, p=0.46; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=3.61, p<0.0003 Test for subgroup differences: $\chi^2=1.63$, df=2, p=0.44; $I^2=0\%$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 3. Ocena funkcji poznawczych pacjenta w skali Mini-Mental State Examination (MMSE), donepezyl lub rywastygmina vs. placebo (wyniki oznaczone: DLB, donepezyl; DLB, rywastygmine; PDD, donepezil)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental Group</th> <th colspan="2">Control Group</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio^a (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">DLB, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Mori et al. (15)</td> <td>27</td> <td>28</td> <td>15</td> <td>30</td> <td>20.8%</td> <td>1.93 (1.34, 2.78)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>28</td> <td></td> <td>30</td> <td>20.8%</td> <td>1.93 (1.34, 2.78)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>27</td> <td></td> <td>15</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=3.53, p=0.0004</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Dubois et al. (17)</td> <td>128</td> <td>170</td> <td>117</td> <td>170</td> <td>40.5%</td> <td>1.09 (0.96, 1.25)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>170</td> <td></td> <td>170</td> <td>40.5%</td> <td>1.09 (0.96, 1.25)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>128</td> <td></td> <td>117</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.33, p=0.18</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, rivastigmine</td> </tr> <tr> <td>Emre et al. (22)</td> <td>218</td> <td>329</td> <td>95</td> <td>165</td> <td>38.7%</td> <td>1.15 (0.99, 1.34)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>329</td> <td></td> <td>165</td> <td>38.7%</td> <td>1.15 (0.99, 1.34)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>218</td> <td></td> <td>95</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.81, p=0.07</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>527</td> <td></td> <td>365</td> <td>100.0%</td> <td>1.26 (1.01, 1.57)</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>373</td> <td></td> <td>227</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2=8.23$, df=2, p=0.02; $I^2=76\%$ Test for overall effect: Z=2.00, p=0.04 Test for subgroup differences: $\chi^2=8.21$, df=2, p=0.02; $I^2=75.6\%$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 4. Ocena nasilenia objawów neuropsychiatrycznych w 10-punktowej skali NPI, donepezyl lub rywastygmina vs. placebo (wyniki oznaczone: DLB, donepezyl; DLB, rywastygmine; PDD, donepezil)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Experimental Group</th> <th colspan="2">Control Group</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference^a (95% CI)</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">DLB, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Ikedo et al. (20)</td> <td>2.2</td> <td>2.9</td> <td>0.6</td> <td>3</td> <td>14.5%</td> <td>1.60 (0.40, 2.80)</td> </tr> <tr> <td>Mori et al. (15)</td> <td>2</td> <td>3.3</td> <td>-0.4</td> <td>2.7</td> <td>31</td> <td>11.6%</td> <td>2.40 (0.96, 3.84)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>85</td> <td></td> <td>75</td> <td>26.2%</td> <td>1.93 (1.01, 2.85)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.70$, df=1, p=0.40; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="7">DLB, rivastigmine</td> </tr> <tr> <td>McKeith et al. (21)</td> <td>0.67</td> <td>4.26</td> <td>-0.57</td> <td>4.26</td> <td>61</td> <td>10.7%</td> <td>1.24 (-0.28, 2.76)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>59</td> <td></td> <td>61</td> <td>10.7%</td> <td>1.24 (-0.28, 2.76)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.59, p=0.11</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, donepezil</td> </tr> <tr> <td>Aariland et al. (16)</td> <td>22.8</td> <td>3.7</td> <td>12</td> <td>21</td> <td>5</td> <td>2.7%</td> <td>1.80 (-1.72, 5.32)</td> </tr> <tr> <td>Dubois et al. (17)</td> <td>1.72</td> <td>2.96</td> <td>0.06</td> <td>2.96</td> <td>170</td> <td>25.3%</td> <td>1.66 (1.03, 2.29)</td> </tr> <tr> <td>Leroi et al. (18)</td> <td>-0.67</td> <td>1.67</td> <td>0</td> <td>0.12</td> <td>1.67</td> <td>7</td> <td>9.6%</td> <td>-0.79 (-2.44, 0.86)</td> </tr> <tr> <td>Ravina et al. (19)</td> <td>22.5</td> <td>6.9</td> <td>19</td> <td>24.4</td> <td>9.4</td> <td>1.3%</td> <td>-1.90 (-7.14, 3.34)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>213</td> <td></td> <td>208</td> <td>38.8%</td> <td>0.57 (-1.21, 2.34)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\tau^2=1.83$; $\chi^2=8.94$, df=3, p=0.03; $I^2=66\%$ Test for overall effect: Z=0.63, p=0.53</td> </tr> <tr> <td colspan="7">PDD, rivastigmine</td> </tr> <tr> <td>Emre et al. (22)</td> <td>0.8</td> <td>3.8</td> <td>-0.2</td> <td>3.5</td> <td>166</td> <td>24.3</td> <td>1.00 (0.33, 1.67)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>335</td> <td></td> <td>166</td> <td>24.3</td> <td>1.00 (0.33, 1.67)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.92, p=0.003</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>692</td> <td></td> <td>510</td> <td>100.0%</td> <td>1.26 (0.66, 1.86)</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Heterogeneity: $\tau^2=0.27$; $\chi^2=12.20$, df=7, p=0.09; $I^2=43\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001 Test for subgroup differences: $\chi^2=3.19$, df=3, p=0.36; $I^2=5.9\%$</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Risk Ratio ^a (95% CI)	Events	Total	Events	Total	DLB, donepezil							Mori et al. (15)	18	28	10	30	6.7%	1.93 (1.08, 3.43)	Subtotal (95% CI)		28		30	6.7%	1.93 (1.08, 3.43)	Total events	18		10				Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.23, p=0.03							PDD, donepezil							Aariland et al. (16)	5	12	2	12	1.4%	2.50 (0.60, 10.46)	Dubois et al. (17)	85	170	68	170	46.9%	1.25 (0.99, 1.59)	Subtotal (95% CI)		182		182	48.3%	1.29 (1.02, 1.63)	Total events	90		70				Heterogeneity: $\chi^2=0.88$, df=1, p=0.35; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=2.10, p=0.04							PDD, rivastigmine							Emre et al. (22)	134	329	49	165	45.0%	1.37 (1.05, 1.79)	Subtotal (95% CI)		329		165	45.0%	1.37 (1.05, 1.79)	Total events	134		49				Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.31, p=0.02							Total (95% CI)		539		377	100.0%	1.37 (1.15, 1.62)	Total events	242		129				Heterogeneity: $\chi^2=2.60$, df=3, p=0.46; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=3.61, p<0.0003 Test for subgroup differences: $\chi^2=1.63$, df=2, p=0.44; $I^2=0\%$							Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Risk Ratio ^a (95% CI)	Events	Total	Events	Total	DLB, donepezil							Mori et al. (15)	27	28	15	30	20.8%	1.93 (1.34, 2.78)	Subtotal (95% CI)		28		30	20.8%	1.93 (1.34, 2.78)	Total events	27		15				Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=3.53, p=0.0004							PDD, donepezil							Dubois et al. (17)	128	170	117	170	40.5%	1.09 (0.96, 1.25)	Subtotal (95% CI)		170		170	40.5%	1.09 (0.96, 1.25)	Total events	128		117				Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.33, p=0.18							PDD, rivastigmine							Emre et al. (22)	218	329	95	165	38.7%	1.15 (0.99, 1.34)	Subtotal (95% CI)		329		165	38.7%	1.15 (0.99, 1.34)	Total events	218		95				Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.81, p=0.07							Total (95% CI)		527		365	100.0%	1.26 (1.01, 1.57)	Total events	373		227				Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2=8.23$, df=2, p=0.02; $I^2=76\%$ Test for overall effect: Z=2.00, p=0.04 Test for subgroup differences: $\chi^2=8.21$, df=2, p=0.02; $I^2=75.6\%$							Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Mean Difference ^a (95% CI)	Mean	SD	Mean	SD	DLB, donepezil							Ikedo et al. (20)	2.2	2.9	0.6	3	14.5%	1.60 (0.40, 2.80)	Mori et al. (15)	2	3.3	-0.4	2.7	31	11.6%	2.40 (0.96, 3.84)	Subtotal (95% CI)		85		75	26.2%	1.93 (1.01, 2.85)	Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.70$, df=1, p=0.40; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001							DLB, rivastigmine							McKeith et al. (21)	0.67	4.26	-0.57	4.26	61	10.7%	1.24 (-0.28, 2.76)	Subtotal (95% CI)		59		61	10.7%	1.24 (-0.28, 2.76)	Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.59, p=0.11							PDD, donepezil							Aariland et al. (16)	22.8	3.7	12	21	5	2.7%	1.80 (-1.72, 5.32)	Dubois et al. (17)	1.72	2.96	0.06	2.96	170	25.3%	1.66 (1.03, 2.29)	Leroi et al. (18)	-0.67	1.67	0	0.12	1.67	7	9.6%	-0.79 (-2.44, 0.86)	Ravina et al. (19)	22.5	6.9	19	24.4	9.4	1.3%	-1.90 (-7.14, 3.34)	Subtotal (95% CI)		213		208	38.8%	0.57 (-1.21, 2.34)	Heterogeneity: $\tau^2=1.83$; $\chi^2=8.94$, df=3, p=0.03; $I^2=66\%$ Test for overall effect: Z=0.63, p=0.53							PDD, rivastigmine							Emre et al. (22)	0.8	3.8	-0.2	3.5	166	24.3	1.00 (0.33, 1.67)	Subtotal (95% CI)		335		166	24.3	1.00 (0.33, 1.67)	Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.92, p=0.003							Total (95% CI)		692		510	100.0%	1.26 (0.66, 1.86)	Heterogeneity: $\tau^2=0.27$; $\chi^2=12.20$, df=7, p=0.09; $I^2=43\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001 Test for subgroup differences: $\chi^2=3.19$, df=3, p=0.36; $I^2=5.9\%$						
Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Risk Ratio ^a (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
DLB, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Mori et al. (15)	18	28	10	30	6.7%	1.93 (1.08, 3.43)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		28		30	6.7%	1.93 (1.08, 3.43)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	18		10																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.23, p=0.03																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Aariland et al. (16)	5	12	2	12	1.4%	2.50 (0.60, 10.46)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Dubois et al. (17)	85	170	68	170	46.9%	1.25 (0.99, 1.59)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		182		182	48.3%	1.29 (1.02, 1.63)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	90		70																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: $\chi^2=0.88$, df=1, p=0.35; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=2.10, p=0.04																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, rivastigmine																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Emre et al. (22)	134	329	49	165	45.0%	1.37 (1.05, 1.79)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		329		165	45.0%	1.37 (1.05, 1.79)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	134		49																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.31, p=0.02																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Total (95% CI)		539		377	100.0%	1.37 (1.15, 1.62)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	242		129																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: $\chi^2=2.60$, df=3, p=0.46; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=3.61, p<0.0003 Test for subgroup differences: $\chi^2=1.63$, df=2, p=0.44; $I^2=0\%$																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Risk Ratio ^a (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	Events	Total	Events	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
DLB, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Mori et al. (15)	27	28	15	30	20.8%	1.93 (1.34, 2.78)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		28		30	20.8%	1.93 (1.34, 2.78)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	27		15																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=3.53, p=0.0004																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Dubois et al. (17)	128	170	117	170	40.5%	1.09 (0.96, 1.25)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		170		170	40.5%	1.09 (0.96, 1.25)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	128		117																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.33, p=0.18																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, rivastigmine																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Emre et al. (22)	218	329	95	165	38.7%	1.15 (0.99, 1.34)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)		329		165	38.7%	1.15 (0.99, 1.34)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	218		95																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.81, p=0.07																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Total (95% CI)		527		365	100.0%	1.26 (1.01, 1.57)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Total events	373		227																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Heterogeneity: $\tau^2=0.03$; $\chi^2=8.23$, df=2, p=0.02; $I^2=76\%$ Test for overall effect: Z=2.00, p=0.04 Test for subgroup differences: $\chi^2=8.21$, df=2, p=0.02; $I^2=75.6\%$																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Study or Subgroup	Experimental Group		Control Group		Weight	Mean Difference ^a (95% CI)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	Mean	SD	Mean	SD																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
DLB, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Ikedo et al. (20)	2.2	2.9	0.6	3	14.5%	1.60 (0.40, 2.80)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Mori et al. (15)	2	3.3	-0.4	2.7	31	11.6%	2.40 (0.96, 3.84)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)		85		75	26.2%	1.93 (1.01, 2.85)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=0.70$, df=1, p=0.40; $I^2=0\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
DLB, rivastigmine																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
McKeith et al. (21)	0.67	4.26	-0.57	4.26	61	10.7%	1.24 (-0.28, 2.76)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)		59		61	10.7%	1.24 (-0.28, 2.76)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=1.59, p=0.11																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, donepezil																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Aariland et al. (16)	22.8	3.7	12	21	5	2.7%	1.80 (-1.72, 5.32)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Dubois et al. (17)	1.72	2.96	0.06	2.96	170	25.3%	1.66 (1.03, 2.29)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Leroi et al. (18)	-0.67	1.67	0	0.12	1.67	7	9.6%	-0.79 (-2.44, 0.86)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Ravina et al. (19)	22.5	6.9	19	24.4	9.4	1.3%	-1.90 (-7.14, 3.34)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)		213		208	38.8%	0.57 (-1.21, 2.34)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: $\tau^2=1.83$; $\chi^2=8.94$, df=3, p=0.03; $I^2=66\%$ Test for overall effect: Z=0.63, p=0.53																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
PDD, rivastigmine																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Emre et al. (22)	0.8	3.8	-0.2	3.5	166	24.3	1.00 (0.33, 1.67)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Subtotal (95% CI)		335		166	24.3	1.00 (0.33, 1.67)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z=2.92, p=0.003																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Total (95% CI)		692		510	100.0%	1.26 (0.66, 1.86)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: $\tau^2=0.27$; $\chi^2=12.20$, df=7, p=0.09; $I^2=43\%$ Test for overall effect: Z=4.10, p<0.0001 Test for subgroup differences: $\chi^2=3.19$, df=3, p=0.36; $I^2=5.9\%$																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							



Publikacja Buckley 2015 ocenia relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leków z grupy inhibitorów cholinesterazy (do których należą donepezyl i kwetiapina) u pacjentów z demencją. Publikacja Buckley 2015 stanowi przegląd systematyczny literatury. Przeszukiwanie wykonano w bazie MEDLINE, włączano publikacje w języku angielskim wydane do listopada 2014. Do analizy włączano kontrolowane badania z randomizacją oraz badania obserwacyjne, w których oceniano skuteczność badanej interwencji lub bezpieczeństwo jej stosowania. Zastosowano jakościową i ilościową analizę wyników. Analiza finansowana była ze środków publicznych, a autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Analiza wskazała na następujące wnioski:

- inhibitory cholinesterazy powodują niewielką poprawę funkcji poznawczych u pacjentów z demencją o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, z marginalnym efektem w przypadku pacjentów z demencją o przebiegu ciężkim, podeszłym wieku i w przypadku długotrwałego leczenia;
- inhibitory cholinesterazy wywołują istotne zdarzenia niepożądane o charakterze cholinergicznym, w tym utratę masy ciała, osłabienie, i omdlenie, które mogą być szkodliwe w populacji w podeszłym wieku.

Bezpieczeństwo

Analizę kumulatywną Mori 2015 włączono do analizy bezpieczeństwa. W analizie oceniano wpływ donepezylu na występowanie pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego. Ponadto oceniano stan pacjentów oceniano przy użyciu Ujednoliconej Skali Oceny Choroby Parkinsona, część III – ocena zdolności ruchowej pacjenta (Unified Parkinson's Rating Scale – UPDRS – Part: III – clinician-scored monitored motor evaluation). Do analizy włączono wyniki dwóch RCT, jednego badania fazy II i jednego badania fazy III. Analiza zbiorcza nie wykazała różnic istotnych statystycznie między grupą interwencji (donepezyl, 3, 5 lub 10 mg) a grupą porównawczą (placebo) w częstości występowania pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych (3,8 vs. 6,5%, $p=0,569$) oraz w zmianie wyniku UPDRS, Part III (średnia +/- SD: -0,2 +/- 4,3 vs. -0,6 +/- 6,5, $p=0,562$). Analiza metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej nie wykazała, aby terapia z użyciem donepezylu miała istotny wpływ na częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wnioskami autorów donepezyl może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z otępieniem, nie wpływa na nasilenie objawów pozapiramidowych. Należy zachować ostrożność w stosowaniu donepezylu u pacjentów z chorobą zaawansowaną.

3.2.2. Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem – kwetiapina

W ramach systematycznego przeglądu literatury obejmującego aktualizację poprzedniego opracowania (Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-RK-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2014 r.) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne literatury spełniające kryteria włączenia do analizy skuteczności klinicznej (Tan 2015, Ma 2014) oraz 2 przeglądy systematyczne literatury oceniające bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny u pacjentów z otępieniem (El-Saifi 2016, Atti 2014). Dodatkowo do

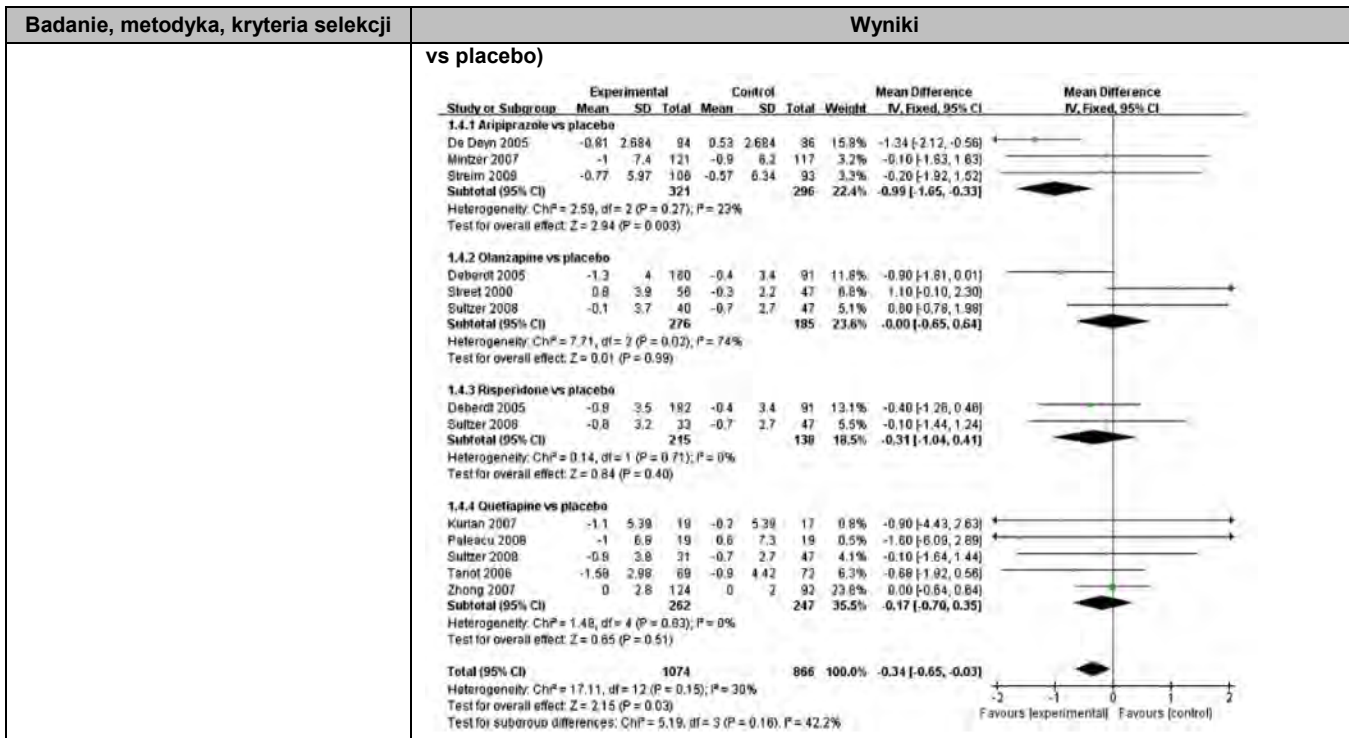
analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badanie retrospektywne Maust 2015, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) u pacjentów z otępieniem, powyżej 65 roku życia, do którego włączono 90 786 pacjentów.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji obecne dowody nie wspierają wykorzystania kwetiapiny w terapii objawów demencji, przy jednoczesnym wskazaniu, że obecnie dostępne są inne, skuteczniejsze opcje terapeutyczne (np. rysperydon) oraz leki o niższym ryzyku stosowania.

Tabela 9. Przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną kwetiapiny u pacjentów z otępieniem, u których występują zaburzenia psychiczne.

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
<p>Tan 2015</p> <p>Źródła finansowania: publiczne</p> <p>Cel: zastosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: włączano publikacje wydane do sierpnia 2014, wyszukiwanie wykonano w bazach: EMBASE, PubMed, Cochrane</p> <p>Populacja: pacjenci z otępieniem</p> <p>Interwencja: rysperydon, olanzapina, kwetiapina, apiprazol, ziprazydon, klonazepam</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: nie sprecyzowano</p> <p>Inne: nie sprecyzowano</p>	<p>Do przeglądu włączano wyłącznie badania z randomizacją kontrolowaną placebo. Ostatecznie do analizy włączono 23 RCT, z których 7 oceniało skuteczność kwetiapiny. Z uwagi na wysoką heterogeniczność badań wyniki analizowano w grupach o najwyższej homogeniczności (taka sama dawka leku).</p> <p>W dwóch badaniach, w których podawano kwetiapinę w dawce 50 mg/dzień, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą kwetiapinę a grupą kontrolną w ocenie stanu pacjenta wyrażonej w skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) oraz w skali NPI (WMD = -1,82, 95%CI: -4,00–0,36, p=0,10; WMD = -4,30, 95%CI: -8,81–0,21, P=0,06, odpowiednio).</p> <p>Podobnie w trzech badaniach, w których podawano kwetiapinę w dawce 100 mg/dzień, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą kwetiapinę a grupą kontrolną w ocenie stanu pacjenta wyrażonej w skali BPRS oraz w skali NPI (WMD = -0,12, 95%CI: -1,74–1,50, p=0,89; WMD = -2,23, 95%CI: -4,83–0,38, P=0,09, odpowiednio).</p> <p>Iloraz szans w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych w grupie kwetiapiny w porównaniu z grupą placebo wyniósł odpowiednio: senność (OR=3,61, 95%CI: 1,83–7,13); urazy i upadki (OR=1,13, 95%CI: 0,72–1,76); zaburzenia chodu (OR=3,84, 95%CI: 1,64–8,95); obrzęk (OR=0,52, 95%CI: 0,16–1,69); infekcja dróg moczowych (OR=6,93, 95%CI: 1,33–35,96); zawał serca (OR=3,93, 95%CI: 0,62–25,10).</p> <p>Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki metaanaliz.</p> <p>Wykres 5. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali NPI (wyniki oznaczone: Quetiapine(50mg) vs placebo; Quetiapine(100mg) vs placebo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">3.1.1 Aripiprazole vs placebo</td> </tr> <tr> <td>DeDyne 2005</td> <td>-11.2</td> <td>18.73</td> <td>103</td> <td>-9.75</td> <td>18.73</td> <td>100</td> <td>4.9%</td> <td>-1.45 [-8.60, 3.70]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mintzer 2007</td> <td>-17.6</td> <td>16.6</td> <td>121</td> <td>-13</td> <td>16.4</td> <td>117</td> <td>7.4%</td> <td>-4.60 [-8.79, -0.41]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Streim 2008</td> <td>-16.43</td> <td>17.3</td> <td>120</td> <td>-10.01</td> <td>18.8</td> <td>121</td> <td>6.4%</td> <td>-6.42 [-10.91, -1.93]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>352</td> <td></td> <td></td> <td>338</td> <td>18.6%</td> <td>-4.40 [-7.04, -1.77]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 2.04, df = 2 (P = 0.36); I² = 2%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">3.1.2 Olanzapine vs placebo</td> </tr> <tr> <td>De Dyne 2004</td> <td>-16.3</td> <td>17</td> <td>123</td> <td>-13.7</td> <td>20.3</td> <td>129</td> <td>6.1%</td> <td>-2.60 [-7.21, 2.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Deberdt 2005</td> <td>-11.8</td> <td>22.8</td> <td>193</td> <td>-12.3</td> <td>22</td> <td>91</td> <td>4.2%</td> <td>0.50 [-5.05, 6.05]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>-14</td> <td>18.7</td> <td>40</td> <td>-9</td> <td>20.8</td> <td>47</td> <td>1.9%</td> <td>-5.00 [-13.28, 3.28]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Street 2000</td> <td>-18.7</td> <td>21.3</td> <td>55</td> <td>-10.4</td> <td>27.5</td> <td>45</td> <td>1.3%</td> <td>-8.30 [-18.11, 1.51]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sulzer 2008</td> <td>-7</td> <td>16.1</td> <td>88</td> <td>-4.2</td> <td>20</td> <td>139</td> <td>5.4%</td> <td>-2.80 [-7.68, 2.08]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>510</td> <td></td> <td></td> <td>451</td> <td>19.0%</td> <td>-2.61 [-5.23, 0.00]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 2.83, df = 4 (P = 0.59); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">3.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Schneider et al., 2006</td> <td>-16.6</td> <td>18.3</td> <td>31</td> <td>-9</td> <td>20.6</td> <td>47</td> <td>1.7%</td> <td>-7.60 [-16.33, 1.13]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Suller et al., 2008</td> <td>-7.3</td> <td>20.2</td> <td>94</td> <td>-4.2</td> <td>20</td> <td>139</td> <td>4.7%</td> <td>-3.10 [-8.37, 2.17]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>125</td> <td></td> <td></td> <td>186</td> <td>6.4%</td> <td>-4.30 [-8.81, 0.21]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.75, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">3.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Kurian et al., 2007</td> <td>-1</td> <td>17.39</td> <td>19</td> <td>-1.1</td> <td>17.39</td> <td>17</td> <td>1.0%</td> <td>0.10 [-11.28, 11.48]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tariot et al., 2006</td> <td>-4.14</td> <td>6.04</td> <td>86</td> <td>-4.11</td> <td>5.99</td> <td>94</td> <td>41.8%</td> <td>-0.03 [-1.79, 1.73]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zhong et al., 2007</td> <td>-9.9</td> <td>15.15</td> <td>120</td> <td>-8.2</td> <td>17.3</td> <td>92</td> <td>8.5%</td> <td>-0.70 [-5.15, 3.75]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>225</td> <td></td> <td></td> <td>203</td> <td>49.3%</td> <td>-0.12 [-1.74, 1.50]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.08, df = 2 (P = 0.98); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">3.1.5 Risperidone vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Deberdt 2005</td> <td>-8.7</td> <td>19.5</td> <td>190</td> <td>-12.3</td> <td>22</td> <td>91</td> <td>4.6%</td> <td>2.80 [-2.70, 7.90]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>-16.4</td> <td>15</td> <td>32</td> <td>-9</td> <td>20.8</td> <td>47</td> <td>2.1%</td> <td>-7.40 [-15.25, 0.45]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>222</td> <td></td> <td></td> <td>138</td> <td>6.7%</td> <td>-0.53 [-4.93, 3.86]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 4.28, df = 1 (P = 0.04); I² = 77%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1434</td> <td></td> <td></td> <td>1316</td> <td>100.0%</td> <td>-1.68 [-2.82, -0.55]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 19.71, df = 14 (P = 0.14); I² = 29%</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.004)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Test for subgroup differences: Chi² = 9.73, df = 4 (P = 0.05); I² = 58.9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 6. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali BPRS (wyniki oznaczone: Quetiapine(50mg) vs placebo; Quetiapine(100mg) vs placebo)</p>	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	3.1.1 Aripiprazole vs placebo										DeDyne 2005	-11.2	18.73	103	-9.75	18.73	100	4.9%	-1.45 [-8.60, 3.70]		Mintzer 2007	-17.6	16.6	121	-13	16.4	117	7.4%	-4.60 [-8.79, -0.41]		Streim 2008	-16.43	17.3	120	-10.01	18.8	121	6.4%	-6.42 [-10.91, -1.93]		Subtotal (95% CI)			352			338	18.6%	-4.40 [-7.04, -1.77]		Heterogeneity: Chi ² = 2.04, df = 2 (P = 0.36); I ² = 2%										Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)										3.1.2 Olanzapine vs placebo										De Dyne 2004	-16.3	17	123	-13.7	20.3	129	6.1%	-2.60 [-7.21, 2.01]		Deberdt 2005	-11.8	22.8	193	-12.3	22	91	4.2%	0.50 [-5.05, 6.05]		Schneider 2006	-14	18.7	40	-9	20.8	47	1.9%	-5.00 [-13.28, 3.28]		Street 2000	-18.7	21.3	55	-10.4	27.5	45	1.3%	-8.30 [-18.11, 1.51]		Sulzer 2008	-7	16.1	88	-4.2	20	139	5.4%	-2.80 [-7.68, 2.08]		Subtotal (95% CI)			510			451	19.0%	-2.61 [-5.23, 0.00]		Heterogeneity: Chi ² = 2.83, df = 4 (P = 0.59); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)										3.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo										Schneider et al., 2006	-16.6	18.3	31	-9	20.6	47	1.7%	-7.60 [-16.33, 1.13]		Suller et al., 2008	-7.3	20.2	94	-4.2	20	139	4.7%	-3.10 [-8.37, 2.17]		Subtotal (95% CI)			125			186	6.4%	-4.30 [-8.81, 0.21]		Heterogeneity: Chi ² = 0.75, df = 1 (P = 0.38); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)										3.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo										Kurian et al., 2007	-1	17.39	19	-1.1	17.39	17	1.0%	0.10 [-11.28, 11.48]		Tariot et al., 2006	-4.14	6.04	86	-4.11	5.99	94	41.8%	-0.03 [-1.79, 1.73]		Zhong et al., 2007	-9.9	15.15	120	-8.2	17.3	92	8.5%	-0.70 [-5.15, 3.75]		Subtotal (95% CI)			225			203	49.3%	-0.12 [-1.74, 1.50]		Heterogeneity: Chi ² = 0.08, df = 2 (P = 0.98); I ² = 0%										Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)										3.1.5 Risperidone vs placebo										Deberdt 2005	-8.7	19.5	190	-12.3	22	91	4.6%	2.80 [-2.70, 7.90]		Schneider 2006	-16.4	15	32	-9	20.8	47	2.1%	-7.40 [-15.25, 0.45]		Subtotal (95% CI)			222			138	6.7%	-0.53 [-4.93, 3.86]		Heterogeneity: Chi ² = 4.28, df = 1 (P = 0.04); I ² = 77%										Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)										Total (95% CI)			1434			1316	100.0%	-1.68 [-2.82, -0.55]		Heterogeneity: Chi ² = 19.71, df = 14 (P = 0.14); I ² = 29%										Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.004)										Test for subgroup differences: Chi ² = 9.73, df = 4 (P = 0.05); I ² = 58.9%									
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
3.1.1 Aripiprazole vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
DeDyne 2005	-11.2	18.73	103	-9.75	18.73	100	4.9%	-1.45 [-8.60, 3.70]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Mintzer 2007	-17.6	16.6	121	-13	16.4	117	7.4%	-4.60 [-8.79, -0.41]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Streim 2008	-16.43	17.3	120	-10.01	18.8	121	6.4%	-6.42 [-10.91, -1.93]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Subtotal (95% CI)			352			338	18.6%	-4.40 [-7.04, -1.77]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 2.04, df = 2 (P = 0.36); I ² = 2%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
3.1.2 Olanzapine vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
De Dyne 2004	-16.3	17	123	-13.7	20.3	129	6.1%	-2.60 [-7.21, 2.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Deberdt 2005	-11.8	22.8	193	-12.3	22	91	4.2%	0.50 [-5.05, 6.05]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Schneider 2006	-14	18.7	40	-9	20.8	47	1.9%	-5.00 [-13.28, 3.28]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Street 2000	-18.7	21.3	55	-10.4	27.5	45	1.3%	-8.30 [-18.11, 1.51]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Sulzer 2008	-7	16.1	88	-4.2	20	139	5.4%	-2.80 [-7.68, 2.08]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Subtotal (95% CI)			510			451	19.0%	-2.61 [-5.23, 0.00]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 2.83, df = 4 (P = 0.59); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
3.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Schneider et al., 2006	-16.6	18.3	31	-9	20.6	47	1.7%	-7.60 [-16.33, 1.13]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Suller et al., 2008	-7.3	20.2	94	-4.2	20	139	4.7%	-3.10 [-8.37, 2.17]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Subtotal (95% CI)			125			186	6.4%	-4.30 [-8.81, 0.21]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 0.75, df = 1 (P = 0.38); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
3.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Kurian et al., 2007	-1	17.39	19	-1.1	17.39	17	1.0%	0.10 [-11.28, 11.48]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Tariot et al., 2006	-4.14	6.04	86	-4.11	5.99	94	41.8%	-0.03 [-1.79, 1.73]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Zhong et al., 2007	-9.9	15.15	120	-8.2	17.3	92	8.5%	-0.70 [-5.15, 3.75]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Subtotal (95% CI)			225			203	49.3%	-0.12 [-1.74, 1.50]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 0.08, df = 2 (P = 0.98); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 0.14 (P = 0.89)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
3.1.5 Risperidone vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Deberdt 2005	-8.7	19.5	190	-12.3	22	91	4.6%	2.80 [-2.70, 7.90]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Schneider 2006	-16.4	15	32	-9	20.8	47	2.1%	-7.40 [-15.25, 0.45]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Subtotal (95% CI)			222			138	6.7%	-0.53 [-4.93, 3.86]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 4.28, df = 1 (P = 0.04); I ² = 77%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Total (95% CI)			1434			1316	100.0%	-1.68 [-2.82, -0.55]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Heterogeneity: Chi ² = 19.71, df = 14 (P = 0.14); I ² = 29%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.004)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Test for subgroup differences: Chi ² = 9.73, df = 4 (P = 0.05); I ² = 58.9%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
	<p style="text-align: center;">Quetiapine(50mg) vs placebo; Quetiapine(100mg) vs placebo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">4.1.1 Aripiprazole vs placebo</td> </tr> <tr> <td>DeDyne 2005</td> <td>-8.53</td> <td>9.487</td> <td>100</td> <td>-6.59</td> <td>9.487</td> <td>95</td> <td>8.8%</td> <td>-1.95 [-4.61, 0.71]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mintzer 2007</td> <td>-3</td> <td>9.2</td> <td>116</td> <td>-1.7</td> <td>10.8</td> <td>112</td> <td>9.2%</td> <td>-1.30 [-3.91, 1.31]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Streim 2008</td> <td>-7.73</td> <td>8.16</td> <td>123</td> <td>-5.14</td> <td>8.88</td> <td>117</td> <td>13.4%</td> <td>-2.59 [-4.75, -0.43]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>339</td> <td></td> <td></td> <td>324</td> <td>31.5%</td> <td>-2.03 [-3.44, -0.62]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.56, df = 2 (P = 0.75); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">4.1.2 Olanzapine vs placebo</td> </tr> <tr> <td>De Dyne 2004</td> <td>-6.4</td> <td>9.5</td> <td>113</td> <td>-5.9</td> <td>11.9</td> <td>125</td> <td>9.5%</td> <td>0.50 [-2.22, 3.22]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Deberdt 2005</td> <td>-3.5</td> <td>10.4</td> <td>182</td> <td>-3.7</td> <td>9.3</td> <td>84</td> <td>10.1%</td> <td>0.20 [-2.30, 2.70]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>-7.4</td> <td>9.8</td> <td>40</td> <td>-3.9</td> <td>9.8</td> <td>48</td> <td>3.7%</td> <td>-3.50 [-7.61, 0.61]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Street 2000</td> <td>-5.6</td> <td>8.6</td> <td>40</td> <td>-1.4</td> <td>11.1</td> <td>33</td> <td>2.9%</td> <td>-4.40 [-9.03, 0.23]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sultzer 2008</td> <td>-2.9</td> <td>11.8</td> <td>99</td> <td>-2.9</td> <td>10</td> <td>139</td> <td>7.7%</td> <td>0.00 [-2.86, 2.86]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>474</td> <td></td> <td></td> <td>429</td> <td>32.8%</td> <td>-0.60 [-1.98, 0.78]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 5.69, df = 4 (P = 0.22); I² = 30% Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.40)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">4.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Schneider et al., 2006</td> <td>-7.4</td> <td>9.8</td> <td>30</td> <td>-3.9</td> <td>9.8</td> <td>48</td> <td>3.1%</td> <td>-3.50 [-7.97, 0.97]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sultzer et al., 2008</td> <td>-4.2</td> <td>9.2</td> <td>84</td> <td>-2.9</td> <td>10</td> <td>139</td> <td>10.1%</td> <td>-1.30 [-3.79, 1.19]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>124</td> <td></td> <td></td> <td>187</td> <td>13.2%</td> <td>-1.82 [-4.00, 0.36]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">4.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Kurlan et al., 2007</td> <td>-0.2</td> <td>7.409</td> <td>19</td> <td>-0.2</td> <td>7.409</td> <td>17</td> <td>2.7%</td> <td>-2.00 [-6.85, 2.85]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tariot et al., 2006</td> <td>-8.06</td> <td>11.07</td> <td>85</td> <td>-6.74</td> <td>9.89</td> <td>94</td> <td>6.6%</td> <td>-2.32 [-5.41, 0.77]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>104</td> <td></td> <td></td> <td>111</td> <td>9.3%</td> <td>-2.23 [-4.83, 0.38]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">4.1.5 Risperidone vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Deberdt 2005</td> <td>-3.1</td> <td>9.5</td> <td>183</td> <td>-3.7</td> <td>9.3</td> <td>84</td> <td>10.7%</td> <td>0.60 [-1.82, 3.02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>-6.5</td> <td>12.2</td> <td>32</td> <td>-3.9</td> <td>9.8</td> <td>48</td> <td>2.5%</td> <td>-4.60 [-9.66, 0.46]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>215</td> <td></td> <td></td> <td>132</td> <td>13.2%</td> <td>-0.37 [-2.55, 1.81]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 3.31, df = 1 (P = 0.07); I² = 78% Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1256</td> <td></td> <td></td> <td>1183</td> <td>100.0%</td> <td>-1.33 [-2.12, -0.54]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 13.71, df = 13 (P = 0.39); I² = 5% Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010) Test for subgroup differences: Chi² = 3.43, df = 4 (P = 0.49); I² = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Favours [experimental] Favours [control]</p> <p>Wykres 7. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali CGI (Clinical Global Impression) (wyniki oznaczone: Quetiapine vs placebo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">6.1.1 aripiprazole vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Mintzer 2007</td> <td>3.2</td> <td>1.4</td> <td>357</td> <td>3.5</td> <td>1.4</td> <td>117</td> <td>14.1%</td> <td>-0.30 [-0.59, -0.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>357</td> <td></td> <td></td> <td>117</td> <td>14.1%</td> <td>-0.30 [-0.59, -0.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">6.1.2 Olanzapine vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Die Deyn 2004</td> <td>2.9</td> <td>1.4</td> <td>514</td> <td>3.2</td> <td>1.4</td> <td>129</td> <td>16.5%</td> <td>-0.30 [-0.57, -0.03]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>2.9</td> <td>1.3</td> <td>40</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>3.5%</td> <td>-0.40 [-0.99, 0.19]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sultzer 2008</td> <td>3.9</td> <td>1.5</td> <td>99</td> <td>4.2</td> <td>1.3</td> <td>139</td> <td>9.0%</td> <td>-0.30 [-0.67, 0.07]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>653</td> <td></td> <td></td> <td>316</td> <td>28.9%</td> <td>-0.31 [-0.52, -0.11]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 0.10, df = 2 (P = 0.95); I² = 0% Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">6.1.3 Quetiapine vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Kurlan 2007</td> <td>4.15</td> <td>1.18</td> <td>19</td> <td>3.9</td> <td>1.26</td> <td>18</td> <td>1.8%</td> <td>0.25 [-0.54, 1.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Paleacu et al., 2008</td> <td>2.5</td> <td>4.43</td> <td>20</td> <td>3.5</td> <td>4.43</td> <td>20</td> <td>0.2%</td> <td>-1.00 [-3.75, 1.75]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>2.7</td> <td>1.1</td> <td>31</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>3.6%</td> <td>-0.60 [-1.17, -0.03]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tariot 2006</td> <td>3.28</td> <td>1.45</td> <td>85</td> <td>3.36</td> <td>1.32</td> <td>94</td> <td>7.2%</td> <td>-0.08 [-0.48, 0.33]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zhong et al., 2007</td> <td>3</td> <td>1.43</td> <td>114</td> <td>3.8</td> <td>1.43</td> <td>92</td> <td>7.8%</td> <td>-0.80 [-0.99, -0.21]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>269</td> <td></td> <td></td> <td>272</td> <td>20.7%</td> <td>-0.34 [-0.59, -0.10]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 6.41, df = 4 (P = 0.17); I² = 38% Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.005)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">6.1.4 Risperidone vs placebo</td> </tr> <tr> <td>Brodsky 2003</td> <td>3.23</td> <td>1.5</td> <td>150</td> <td>4.01</td> <td>1.63</td> <td>153</td> <td>9.7%</td> <td>-0.78 [-1.13, -0.43]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mintzer 2007</td> <td>3.24</td> <td>1.44</td> <td>201</td> <td>3.25</td> <td>1.49</td> <td>213</td> <td>15.1%</td> <td>-0.01 [-0.28, 0.27]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Schneider 2006</td> <td>2.6</td> <td>1.5</td> <td>33</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>2.7%</td> <td>-0.70 [-1.36, -0.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sultzer 2008</td> <td>3.5</td> <td>1.4</td> <td>84</td> <td>4.2</td> <td>1.3</td> <td>139</td> <td>8.8%</td> <td>-0.70 [-1.07, -0.33]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>468</td> <td></td> <td></td> <td>553</td> <td>36.3%</td> <td>-0.43 [-0.62, -0.25]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 14.98, df = 3 (P = 0.002); I² = 80% Test for overall effect: Z = 4.68 (P < 0.00001)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1747</td> <td></td> <td></td> <td>1258</td> <td>100.0%</td> <td>-0.36 [-0.47, -0.25]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10">Heterogeneity: Chi² = 22.52, df = 12 (P = 0.03); I² = 47% Test for overall effect: Z = 6.46 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi² = 1.04, df = 3 (P = 0.79); I² = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Favours [experimental] Favours [control]</p> <p>Wykres 8. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali MMSE (wyniki oznaczone: Quetiapine</p>	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	4.1.1 Aripiprazole vs placebo										DeDyne 2005	-8.53	9.487	100	-6.59	9.487	95	8.8%	-1.95 [-4.61, 0.71]		Mintzer 2007	-3	9.2	116	-1.7	10.8	112	9.2%	-1.30 [-3.91, 1.31]		Streim 2008	-7.73	8.16	123	-5.14	8.88	117	13.4%	-2.59 [-4.75, -0.43]		Subtotal (95% CI)			339			324	31.5%	-2.03 [-3.44, -0.62]		Heterogeneity: Chi ² = 0.56, df = 2 (P = 0.75); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)										4.1.2 Olanzapine vs placebo										De Dyne 2004	-6.4	9.5	113	-5.9	11.9	125	9.5%	0.50 [-2.22, 3.22]		Deberdt 2005	-3.5	10.4	182	-3.7	9.3	84	10.1%	0.20 [-2.30, 2.70]		Schneider 2006	-7.4	9.8	40	-3.9	9.8	48	3.7%	-3.50 [-7.61, 0.61]		Street 2000	-5.6	8.6	40	-1.4	11.1	33	2.9%	-4.40 [-9.03, 0.23]		Sultzer 2008	-2.9	11.8	99	-2.9	10	139	7.7%	0.00 [-2.86, 2.86]		Subtotal (95% CI)			474			429	32.8%	-0.60 [-1.98, 0.78]		Heterogeneity: Chi ² = 5.69, df = 4 (P = 0.22); I ² = 30% Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.40)										4.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo										Schneider et al., 2006	-7.4	9.8	30	-3.9	9.8	48	3.1%	-3.50 [-7.97, 0.97]		Sultzer et al., 2008	-4.2	9.2	84	-2.9	10	139	10.1%	-1.30 [-3.79, 1.19]		Subtotal (95% CI)			124			187	13.2%	-1.82 [-4.00, 0.36]		Heterogeneity: Chi ² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)										4.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo										Kurlan et al., 2007	-0.2	7.409	19	-0.2	7.409	17	2.7%	-2.00 [-6.85, 2.85]		Tariot et al., 2006	-8.06	11.07	85	-6.74	9.89	94	6.6%	-2.32 [-5.41, 0.77]		Subtotal (95% CI)			104			111	9.3%	-2.23 [-4.83, 0.38]		Heterogeneity: Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)										4.1.5 Risperidone vs placebo										Deberdt 2005	-3.1	9.5	183	-3.7	9.3	84	10.7%	0.60 [-1.82, 3.02]		Schneider 2006	-6.5	12.2	32	-3.9	9.8	48	2.5%	-4.60 [-9.66, 0.46]		Subtotal (95% CI)			215			132	13.2%	-0.37 [-2.55, 1.81]		Heterogeneity: Chi ² = 3.31, df = 1 (P = 0.07); I ² = 78% Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)										Total (95% CI)			1256			1183	100.0%	-1.33 [-2.12, -0.54]		Heterogeneity: Chi ² = 13.71, df = 13 (P = 0.39); I ² = 5% Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010) Test for subgroup differences: Chi ² = 3.43, df = 4 (P = 0.49); I ² = 0%										Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	6.1.1 aripiprazole vs placebo										Mintzer 2007	3.2	1.4	357	3.5	1.4	117	14.1%	-0.30 [-0.59, -0.01]		Subtotal (95% CI)			357			117	14.1%	-0.30 [-0.59, -0.01]		Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)										6.1.2 Olanzapine vs placebo										Die Deyn 2004	2.9	1.4	514	3.2	1.4	129	16.5%	-0.30 [-0.57, -0.03]		Schneider 2006	2.9	1.3	40	3.3	1.5	48	3.5%	-0.40 [-0.99, 0.19]		Sultzer 2008	3.9	1.5	99	4.2	1.3	139	9.0%	-0.30 [-0.67, 0.07]		Subtotal (95% CI)			653			316	28.9%	-0.31 [-0.52, -0.11]		Heterogeneity: Chi ² = 0.10, df = 2 (P = 0.95); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)										6.1.3 Quetiapine vs placebo										Kurlan 2007	4.15	1.18	19	3.9	1.26	18	1.8%	0.25 [-0.54, 1.04]		Paleacu et al., 2008	2.5	4.43	20	3.5	4.43	20	0.2%	-1.00 [-3.75, 1.75]		Schneider 2006	2.7	1.1	31	3.3	1.5	48	3.6%	-0.60 [-1.17, -0.03]		Tariot 2006	3.28	1.45	85	3.36	1.32	94	7.2%	-0.08 [-0.48, 0.33]		Zhong et al., 2007	3	1.43	114	3.8	1.43	92	7.8%	-0.80 [-0.99, -0.21]		Subtotal (95% CI)			269			272	20.7%	-0.34 [-0.59, -0.10]		Heterogeneity: Chi ² = 6.41, df = 4 (P = 0.17); I ² = 38% Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.005)										6.1.4 Risperidone vs placebo										Brodsky 2003	3.23	1.5	150	4.01	1.63	153	9.7%	-0.78 [-1.13, -0.43]		Mintzer 2007	3.24	1.44	201	3.25	1.49	213	15.1%	-0.01 [-0.28, 0.27]		Schneider 2006	2.6	1.5	33	3.3	1.5	48	2.7%	-0.70 [-1.36, -0.04]		Sultzer 2008	3.5	1.4	84	4.2	1.3	139	8.8%	-0.70 [-1.07, -0.33]		Subtotal (95% CI)			468			553	36.3%	-0.43 [-0.62, -0.25]		Heterogeneity: Chi ² = 14.98, df = 3 (P = 0.002); I ² = 80% Test for overall effect: Z = 4.68 (P < 0.00001)										Total (95% CI)			1747			1258	100.0%	-0.36 [-0.47, -0.25]		Heterogeneity: Chi ² = 22.52, df = 12 (P = 0.03); I ² = 47% Test for overall effect: Z = 6.46 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi ² = 1.04, df = 3 (P = 0.79); I ² = 0%									
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
4.1.1 Aripiprazole vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
DeDyne 2005	-8.53	9.487	100	-6.59	9.487	95	8.8%	-1.95 [-4.61, 0.71]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Mintzer 2007	-3	9.2	116	-1.7	10.8	112	9.2%	-1.30 [-3.91, 1.31]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Streim 2008	-7.73	8.16	123	-5.14	8.88	117	13.4%	-2.59 [-4.75, -0.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			339			324	31.5%	-2.03 [-3.44, -0.62]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.56, df = 2 (P = 0.75); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.82 (P = 0.005)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
4.1.2 Olanzapine vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
De Dyne 2004	-6.4	9.5	113	-5.9	11.9	125	9.5%	0.50 [-2.22, 3.22]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Deberdt 2005	-3.5	10.4	182	-3.7	9.3	84	10.1%	0.20 [-2.30, 2.70]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Schneider 2006	-7.4	9.8	40	-3.9	9.8	48	3.7%	-3.50 [-7.61, 0.61]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Street 2000	-5.6	8.6	40	-1.4	11.1	33	2.9%	-4.40 [-9.03, 0.23]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sultzer 2008	-2.9	11.8	99	-2.9	10	139	7.7%	0.00 [-2.86, 2.86]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			474			429	32.8%	-0.60 [-1.98, 0.78]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 5.69, df = 4 (P = 0.22); I ² = 30% Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.40)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
4.1.3 Quetiapine(50mg) vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Schneider et al., 2006	-7.4	9.8	30	-3.9	9.8	48	3.1%	-3.50 [-7.97, 0.97]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sultzer et al., 2008	-4.2	9.2	84	-2.9	10	139	10.1%	-1.30 [-3.79, 1.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			124			187	13.2%	-1.82 [-4.00, 0.36]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
4.1.4 Quetiapine(100mg) vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Kurlan et al., 2007	-0.2	7.409	19	-0.2	7.409	17	2.7%	-2.00 [-6.85, 2.85]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Tariot et al., 2006	-8.06	11.07	85	-6.74	9.89	94	6.6%	-2.32 [-5.41, 0.77]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			104			111	9.3%	-2.23 [-4.83, 0.38]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
4.1.5 Risperidone vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Deberdt 2005	-3.1	9.5	183	-3.7	9.3	84	10.7%	0.60 [-1.82, 3.02]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Schneider 2006	-6.5	12.2	32	-3.9	9.8	48	2.5%	-4.60 [-9.66, 0.46]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			215			132	13.2%	-0.37 [-2.55, 1.81]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 3.31, df = 1 (P = 0.07); I ² = 78% Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Total (95% CI)			1256			1183	100.0%	-1.33 [-2.12, -0.54]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 13.71, df = 13 (P = 0.39); I ² = 5% Test for overall effect: Z = 3.30 (P = 0.0010) Test for subgroup differences: Chi ² = 3.43, df = 4 (P = 0.49); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
6.1.1 aripiprazole vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Mintzer 2007	3.2	1.4	357	3.5	1.4	117	14.1%	-0.30 [-0.59, -0.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			357			117	14.1%	-0.30 [-0.59, -0.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
6.1.2 Olanzapine vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Die Deyn 2004	2.9	1.4	514	3.2	1.4	129	16.5%	-0.30 [-0.57, -0.03]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Schneider 2006	2.9	1.3	40	3.3	1.5	48	3.5%	-0.40 [-0.99, 0.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sultzer 2008	3.9	1.5	99	4.2	1.3	139	9.0%	-0.30 [-0.67, 0.07]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			653			316	28.9%	-0.31 [-0.52, -0.11]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 0.10, df = 2 (P = 0.95); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
6.1.3 Quetiapine vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Kurlan 2007	4.15	1.18	19	3.9	1.26	18	1.8%	0.25 [-0.54, 1.04]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Paleacu et al., 2008	2.5	4.43	20	3.5	4.43	20	0.2%	-1.00 [-3.75, 1.75]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Schneider 2006	2.7	1.1	31	3.3	1.5	48	3.6%	-0.60 [-1.17, -0.03]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Tariot 2006	3.28	1.45	85	3.36	1.32	94	7.2%	-0.08 [-0.48, 0.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Zhong et al., 2007	3	1.43	114	3.8	1.43	92	7.8%	-0.80 [-0.99, -0.21]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			269			272	20.7%	-0.34 [-0.59, -0.10]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 6.41, df = 4 (P = 0.17); I ² = 38% Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.005)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
6.1.4 Risperidone vs placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Brodsky 2003	3.23	1.5	150	4.01	1.63	153	9.7%	-0.78 [-1.13, -0.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Mintzer 2007	3.24	1.44	201	3.25	1.49	213	15.1%	-0.01 [-0.28, 0.27]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Schneider 2006	2.6	1.5	33	3.3	1.5	48	2.7%	-0.70 [-1.36, -0.04]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sultzer 2008	3.5	1.4	84	4.2	1.3	139	8.8%	-0.70 [-1.07, -0.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Subtotal (95% CI)			468			553	36.3%	-0.43 [-0.62, -0.25]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 14.98, df = 3 (P = 0.002); I ² = 80% Test for overall effect: Z = 4.68 (P < 0.00001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Total (95% CI)			1747			1258	100.0%	-0.36 [-0.47, -0.25]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Heterogeneity: Chi ² = 22.52, df = 12 (P = 0.03); I ² = 47% Test for overall effect: Z = 6.46 (P = 0.00001) Test for subgroup differences: Chi ² = 1.04, df = 3 (P = 0.79); I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					



Ma 2014

Źródła finansowania: publiczne

Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpstrychotycznych u pacjentów z otępieniem

Synteza wyników: jakościowa i ilościowa

Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: włączano publikacje wydane do czerwca 2014, wyszukiwanie wykonano w bazach MEDLINE, PsychINFO, Cochrane

Populacja: pacjenci z otępieniem

Interwencja: kwetiapina, apirazol, rypseridon, olanzapina, amisulpryd, ziprazydon.

Komparatory: placebo

Punkty końcowe: nie sprecyzowano

Inne: ograniczono do publikacji w języku angielskim.

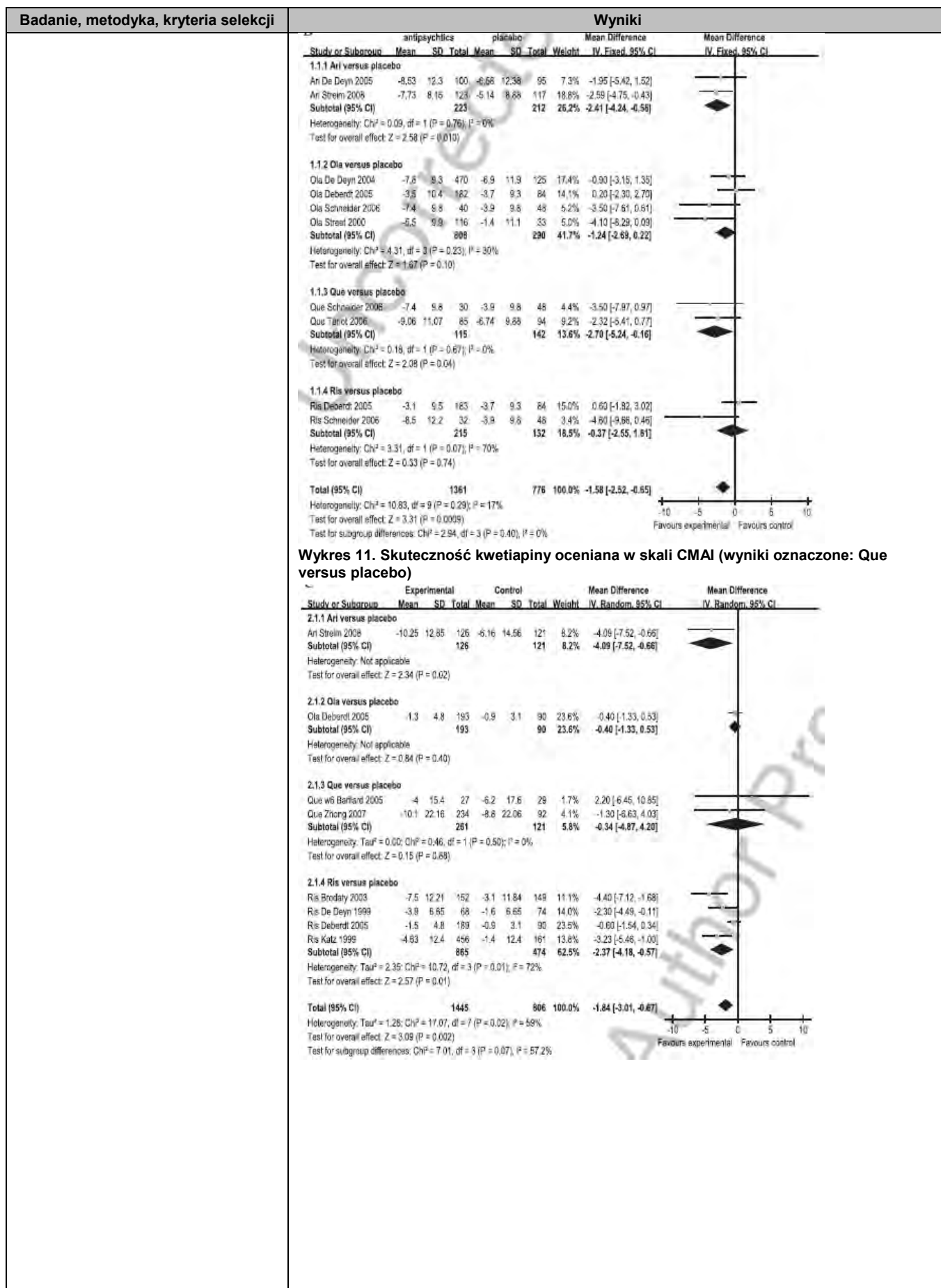
Do przeglądu włączano wyłącznie badania z randomizacją kontrolowaną placebo. Ostatecznie do analizy włączono 16 RCT, z których 7 oceniało skuteczność kwetiapiny.

Wyniki zagregowane dla porównania interwencja vs. placebo wykazały istotną statystycznie różnicę między badanymi grupami na korzyść interwencji w ocenie skuteczności terapii mierzonej w skali BPRS (MD = -1,58, 95%CI: -2,52– -0,65), CMAI (MD = -1,84, 95%CI: -3,01– -0,61), NPI (MD = -2,81, 95%CI: -4,35– -1,28), CGI-C (MD = -0,32, 95%CI: -0,44– -0,20), CGI-S (MD = -0,19, 95%CI: -0,30– -0,09).

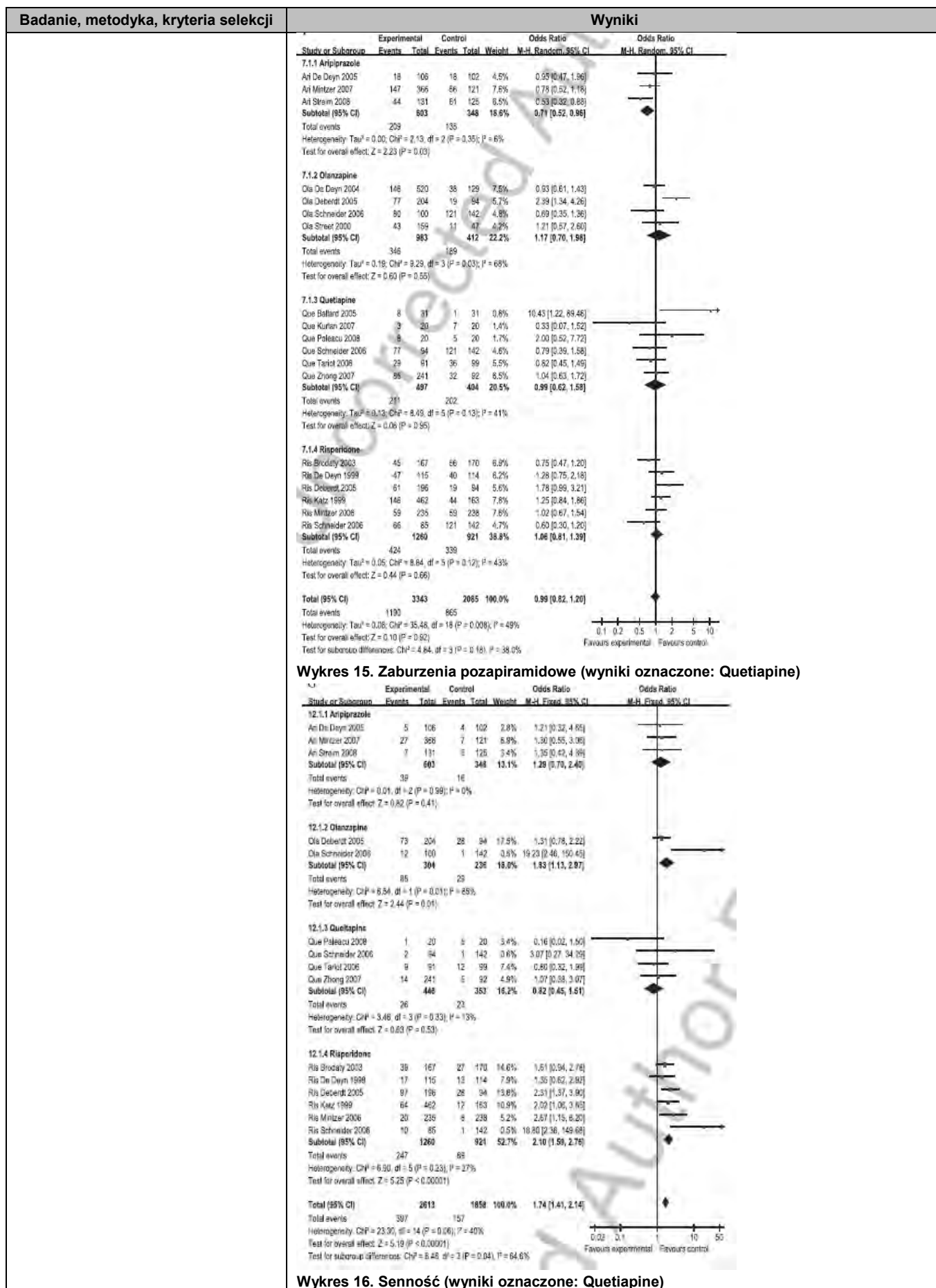
Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki metaanalizy, w tym oddzielne wyniki skuteczności kwetiapiny (uzyskano jedynie wersję pełnego tekstu publikacji oznaczoną: Uncorrected Author Proof).

Wykres 9. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali NPI (wyniki oznaczone: Que versus placebo)

Wykres 10. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali BPRS (wyniki oznaczone: Que versus placebo)

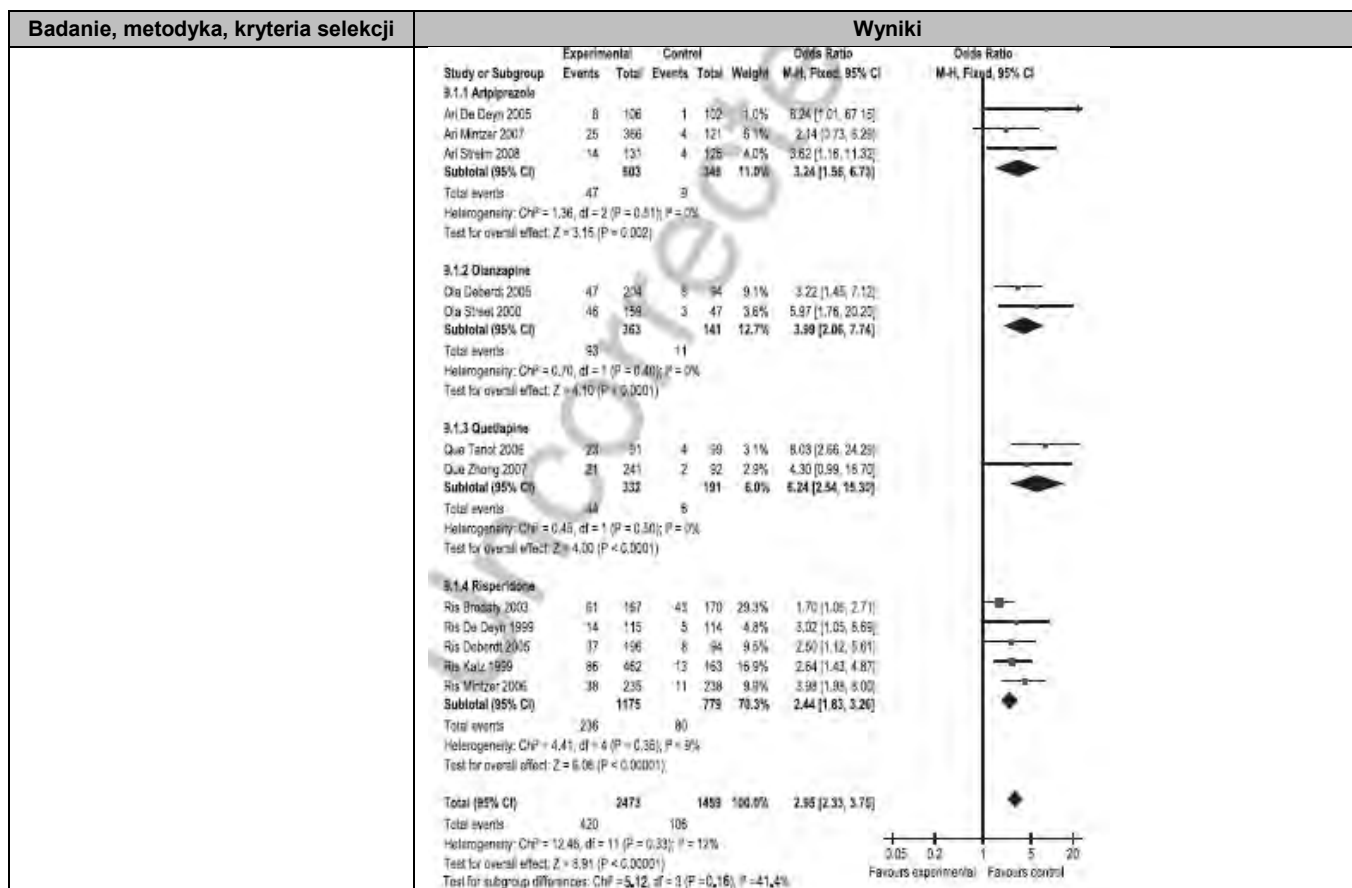


Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	<p>Wykres 12. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali CGI-C (wyniki oznaczone: Que versus placebo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Mean Difference</th> <th rowspan="2">Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">4.1.1 Ari versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Ari Mintzer 2007</td> <td>3.2</td> <td>1.4</td> <td>357</td> <td>3.5</td> <td>1.4</td> <td>117</td> <td>17.3%</td> <td>-0.30</td> <td>[-0.59, -0.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>357</td> <td></td> <td></td> <td>117</td> <td>17.3%</td> <td>-0.30</td> <td>[-0.59, -0.01]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">4.1.2 Ola versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Ola De Deyn 2004</td> <td>2.9</td> <td>1.4</td> <td>514</td> <td>3.2</td> <td>1.4</td> <td>129</td> <td>20.2%</td> <td>-0.30</td> <td>[-0.57, -0.03]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ola Schneider 2006</td> <td>2.9</td> <td>1.3</td> <td>40</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>4.3%</td> <td>-0.40</td> <td>[-0.99, 0.19]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>554</td> <td></td> <td></td> <td>177</td> <td>24.5%</td> <td>-0.32</td> <td>[-0.56, -0.07]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.76); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.54 (P = 0.01)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">4.1.3 Que versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Que Kurian 2007</td> <td>4.15</td> <td>1.18</td> <td>19</td> <td>3.9</td> <td>1.26</td> <td>18</td> <td>2.4%</td> <td>0.25</td> <td>[-0.54, 1.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Que Paleacu 2008</td> <td>2.89</td> <td>1.2</td> <td>19</td> <td>3.32</td> <td>1.25</td> <td>19</td> <td>2.4%</td> <td>-0.43</td> <td>[-1.21, 0.35]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Que Schneider 2006</td> <td>2.7</td> <td>1.1</td> <td>31</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>4.6%</td> <td>-0.60</td> <td>[-1.17, -0.03]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Que Tariot 2006</td> <td>3.28</td> <td>1.45</td> <td>85</td> <td>3.36</td> <td>1.32</td> <td>94</td> <td>8.9%</td> <td>-0.08</td> <td>[-0.49, 0.33]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Que Zhong 2007</td> <td>3.1</td> <td>2.17</td> <td>234</td> <td>3.6</td> <td>1.92</td> <td>92</td> <td>6.4%</td> <td>-0.50</td> <td>[-0.98, -0.02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>383</td> <td></td> <td></td> <td>271</td> <td>24.5%</td> <td>-0.29</td> <td>[-0.53, -0.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 4.80, df = 4 (P = 0.31); I² = 17% Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">4.1.4 Ris versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Ris Brodaly 2003</td> <td>3.23</td> <td>1.5</td> <td>150</td> <td>4.01</td> <td>1.63</td> <td>153</td> <td>11.9%</td> <td>-0.78</td> <td>[-1.13, -0.43]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ris Mintzer 2006</td> <td>3.24</td> <td>1.44</td> <td>201</td> <td>3.26</td> <td>1.49</td> <td>213</td> <td>18.6%</td> <td>-0.01</td> <td>[-0.29, 0.27]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ris Schneider 2006</td> <td>2.6</td> <td>1.5</td> <td>33</td> <td>3.3</td> <td>1.5</td> <td>48</td> <td>3.3%</td> <td>-0.70</td> <td>[-1.36, -0.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>384</td> <td></td> <td></td> <td>414</td> <td>33.7%</td> <td>-0.35</td> <td>[-0.56, -0.14]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 12.35, df = 2 (P = 0.002); I² = 84% Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>1683</td> <td></td> <td></td> <td>979</td> <td>100.0%</td> <td>-0.32</td> <td>[-0.44, -0.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 17.41, df = 10 (P = 0.07); I² = 43% Test for overall effect: Z = 5.13 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Chi² = 0.16, df = 3 (P = 0.98), I² = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 13. Skuteczność kwetiapiny oceniana w skali CGI-S (wyniki oznaczone: Que versus placebo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Experimental</th> <th colspan="3">Control</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Mean Difference</th> <th rowspan="2">Mean Difference</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> <th>IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">5.1.1 Ari versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Ari Mintzer 2007</td> <td>-0.6</td> <td>0.9</td> <td>354</td> <td>-0.5</td> <td>0.8</td> <td>117</td> <td>35.7%</td> <td>-0.10</td> <td>[-0.27, 0.07]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ari Streim 2008</td> <td>-0.57</td> <td>0.82</td> <td>127</td> <td>-0.43</td> <td>0.83</td> <td>120</td> <td>25.1%</td> <td>-0.14</td> <td>[-0.35, 0.07]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>481</td> <td></td> <td></td> <td>237</td> <td>60.8%</td> <td>-0.12</td> <td>[-0.25, 0.02]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I² = 0% Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">5.1.2 Que versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Que Tariot 2006</td> <td>-0.6</td> <td>1.05</td> <td>85</td> <td>-0.47</td> <td>0.88</td> <td>94</td> <td>13.1%</td> <td>-0.13</td> <td>[-0.42, 0.16]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>85</td> <td></td> <td></td> <td>94</td> <td>13.1%</td> <td>-0.13</td> <td>[-0.42, 0.16]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)</td> </tr> <tr> <td colspan="11">5.1.3 Ris versus placebo</td> </tr> <tr> <td>Ris De Deyn 1999</td> <td>-0.7</td> <td>1.14</td> <td>68</td> <td>-0.4</td> <td>1.14</td> <td>74</td> <td>7.6%</td> <td>-0.30</td> <td>[-0.68, 0.08]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ris Kalz 1999</td> <td>-0.95</td> <td>1.26</td> <td>310</td> <td>-0.5</td> <td>1.26</td> <td>161</td> <td>18.5%</td> <td>-0.45</td> <td>[-0.69, -0.21]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>378</td> <td></td> <td></td> <td>235</td> <td>26.1%</td> <td>-0.41</td> <td>[-0.61, -0.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I² = 0% Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>944</td> <td></td> <td></td> <td>566</td> <td>100.0%</td> <td>-0.19</td> <td>[-0.30, -0.08]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Chi² = 0.28, df = 4 (P = 0.78); I² = 36% Test for overall effect: Z = 3.68 (P = 0.0002) Test for subgroup differences: Chi² = 5.76, df = 2 (P = 0.06), I² = 85.3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 14. Rezygnacja z badania (wyniki oznaczone: Quetiapine)</p>	Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference		Mean Difference	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	4.1.1 Ari versus placebo											Ari Mintzer 2007	3.2	1.4	357	3.5	1.4	117	17.3%	-0.30	[-0.59, -0.01]		Subtotal (95% CI)			357			117	17.3%	-0.30	[-0.59, -0.01]		Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)											4.1.2 Ola versus placebo											Ola De Deyn 2004	2.9	1.4	514	3.2	1.4	129	20.2%	-0.30	[-0.57, -0.03]		Ola Schneider 2006	2.9	1.3	40	3.3	1.5	48	4.3%	-0.40	[-0.99, 0.19]		Subtotal (95% CI)			554			177	24.5%	-0.32	[-0.56, -0.07]		Heterogeneity: Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.76); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.54 (P = 0.01)											4.1.3 Que versus placebo											Que Kurian 2007	4.15	1.18	19	3.9	1.26	18	2.4%	0.25	[-0.54, 1.04]		Que Paleacu 2008	2.89	1.2	19	3.32	1.25	19	2.4%	-0.43	[-1.21, 0.35]		Que Schneider 2006	2.7	1.1	31	3.3	1.5	48	4.6%	-0.60	[-1.17, -0.03]		Que Tariot 2006	3.28	1.45	85	3.36	1.32	94	8.9%	-0.08	[-0.49, 0.33]		Que Zhong 2007	3.1	2.17	234	3.6	1.92	92	6.4%	-0.50	[-0.98, -0.02]		Subtotal (95% CI)			383			271	24.5%	-0.29	[-0.53, -0.04]		Heterogeneity: Chi ² = 4.80, df = 4 (P = 0.31); I ² = 17% Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)											4.1.4 Ris versus placebo											Ris Brodaly 2003	3.23	1.5	150	4.01	1.63	153	11.9%	-0.78	[-1.13, -0.43]		Ris Mintzer 2006	3.24	1.44	201	3.26	1.49	213	18.6%	-0.01	[-0.29, 0.27]		Ris Schneider 2006	2.6	1.5	33	3.3	1.5	48	3.3%	-0.70	[-1.36, -0.04]		Subtotal (95% CI)			384			414	33.7%	-0.35	[-0.56, -0.14]		Heterogeneity: Chi ² = 12.35, df = 2 (P = 0.002); I ² = 84% Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)											Total (95% CI)			1683			979	100.0%	-0.32	[-0.44, -0.20]		Heterogeneity: Chi ² = 17.41, df = 10 (P = 0.07); I ² = 43% Test for overall effect: Z = 5.13 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Chi ² = 0.16, df = 3 (P = 0.98), I ² = 0%											Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference		Mean Difference	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI	5.1.1 Ari versus placebo											Ari Mintzer 2007	-0.6	0.9	354	-0.5	0.8	117	35.7%	-0.10	[-0.27, 0.07]		Ari Streim 2008	-0.57	0.82	127	-0.43	0.83	120	25.1%	-0.14	[-0.35, 0.07]		Subtotal (95% CI)			481			237	60.8%	-0.12	[-0.25, 0.02]		Heterogeneity: Chi ² = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)											5.1.2 Que versus placebo											Que Tariot 2006	-0.6	1.05	85	-0.47	0.88	94	13.1%	-0.13	[-0.42, 0.16]		Subtotal (95% CI)			85			94	13.1%	-0.13	[-0.42, 0.16]		Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)											5.1.3 Ris versus placebo											Ris De Deyn 1999	-0.7	1.14	68	-0.4	1.14	74	7.6%	-0.30	[-0.68, 0.08]		Ris Kalz 1999	-0.95	1.26	310	-0.5	1.26	161	18.5%	-0.45	[-0.69, -0.21]		Subtotal (95% CI)			378			235	26.1%	-0.41	[-0.61, -0.20]		Heterogeneity: Chi ² = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)											Total (95% CI)			944			566	100.0%	-0.19	[-0.30, -0.08]		Heterogeneity: Chi ² = 0.28, df = 4 (P = 0.78); I ² = 36% Test for overall effect: Z = 3.68 (P = 0.0002) Test for subgroup differences: Chi ² = 5.76, df = 2 (P = 0.06), I ² = 85.3%										
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference		Mean Difference																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
4.1.1 Ari versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ari Mintzer 2007	3.2	1.4	357	3.5	1.4	117	17.3%	-0.30	[-0.59, -0.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			357			117	17.3%	-0.30	[-0.59, -0.01]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
4.1.2 Ola versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ola De Deyn 2004	2.9	1.4	514	3.2	1.4	129	20.2%	-0.30	[-0.57, -0.03]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ola Schneider 2006	2.9	1.3	40	3.3	1.5	48	4.3%	-0.40	[-0.99, 0.19]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			554			177	24.5%	-0.32	[-0.56, -0.07]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.76); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 2.54 (P = 0.01)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
4.1.3 Que versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Que Kurian 2007	4.15	1.18	19	3.9	1.26	18	2.4%	0.25	[-0.54, 1.04]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Que Paleacu 2008	2.89	1.2	19	3.32	1.25	19	2.4%	-0.43	[-1.21, 0.35]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Que Schneider 2006	2.7	1.1	31	3.3	1.5	48	4.6%	-0.60	[-1.17, -0.03]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Que Tariot 2006	3.28	1.45	85	3.36	1.32	94	8.9%	-0.08	[-0.49, 0.33]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Que Zhong 2007	3.1	2.17	234	3.6	1.92	92	6.4%	-0.50	[-0.98, -0.02]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			383			271	24.5%	-0.29	[-0.53, -0.04]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 4.80, df = 4 (P = 0.31); I ² = 17% Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
4.1.4 Ris versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ris Brodaly 2003	3.23	1.5	150	4.01	1.63	153	11.9%	-0.78	[-1.13, -0.43]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ris Mintzer 2006	3.24	1.44	201	3.26	1.49	213	18.6%	-0.01	[-0.29, 0.27]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ris Schneider 2006	2.6	1.5	33	3.3	1.5	48	3.3%	-0.70	[-1.36, -0.04]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			384			414	33.7%	-0.35	[-0.56, -0.14]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 12.35, df = 2 (P = 0.002); I ² = 84% Test for overall effect: Z = 3.27 (P = 0.001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Total (95% CI)			1683			979	100.0%	-0.32	[-0.44, -0.20]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 17.41, df = 10 (P = 0.07); I ² = 43% Test for overall effect: Z = 5.13 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Chi ² = 0.16, df = 3 (P = 0.98), I ² = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference		Mean Difference																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
5.1.1 Ari versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ari Mintzer 2007	-0.6	0.9	354	-0.5	0.8	117	35.7%	-0.10	[-0.27, 0.07]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ari Streim 2008	-0.57	0.82	127	-0.43	0.83	120	25.1%	-0.14	[-0.35, 0.07]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			481			237	60.8%	-0.12	[-0.25, 0.02]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 0.09, df = 1 (P = 0.77); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
5.1.2 Que versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Que Tariot 2006	-0.6	1.05	85	-0.47	0.88	94	13.1%	-0.13	[-0.42, 0.16]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			85			94	13.1%	-0.13	[-0.42, 0.16]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.37)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
5.1.3 Ris versus placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Ris De Deyn 1999	-0.7	1.14	68	-0.4	1.14	74	7.6%	-0.30	[-0.68, 0.08]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ris Kalz 1999	-0.95	1.26	310	-0.5	1.26	161	18.5%	-0.45	[-0.69, -0.21]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Subtotal (95% CI)			378			235	26.1%	-0.41	[-0.61, -0.20]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Total (95% CI)			944			566	100.0%	-0.19	[-0.30, -0.08]																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Heterogeneity: Chi ² = 0.28, df = 4 (P = 0.78); I ² = 36% Test for overall effect: Z = 3.68 (P = 0.0002) Test for subgroup differences: Chi ² = 5.76, df = 2 (P = 0.06), I ² = 85.3%																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										

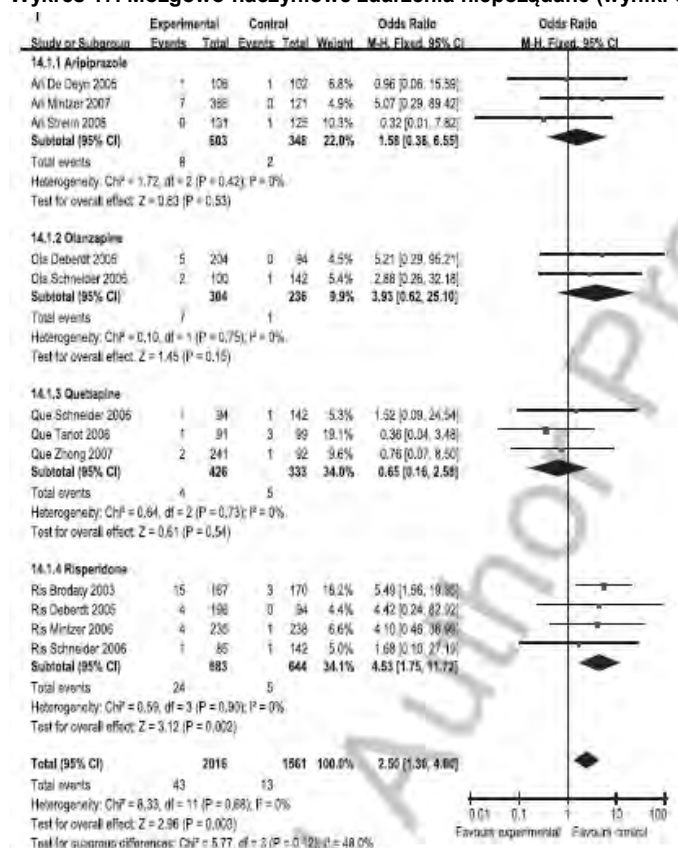


Wykres 15. Zaburzenia pozapiramidowe (wyniki oznaczone: Quetiapine)

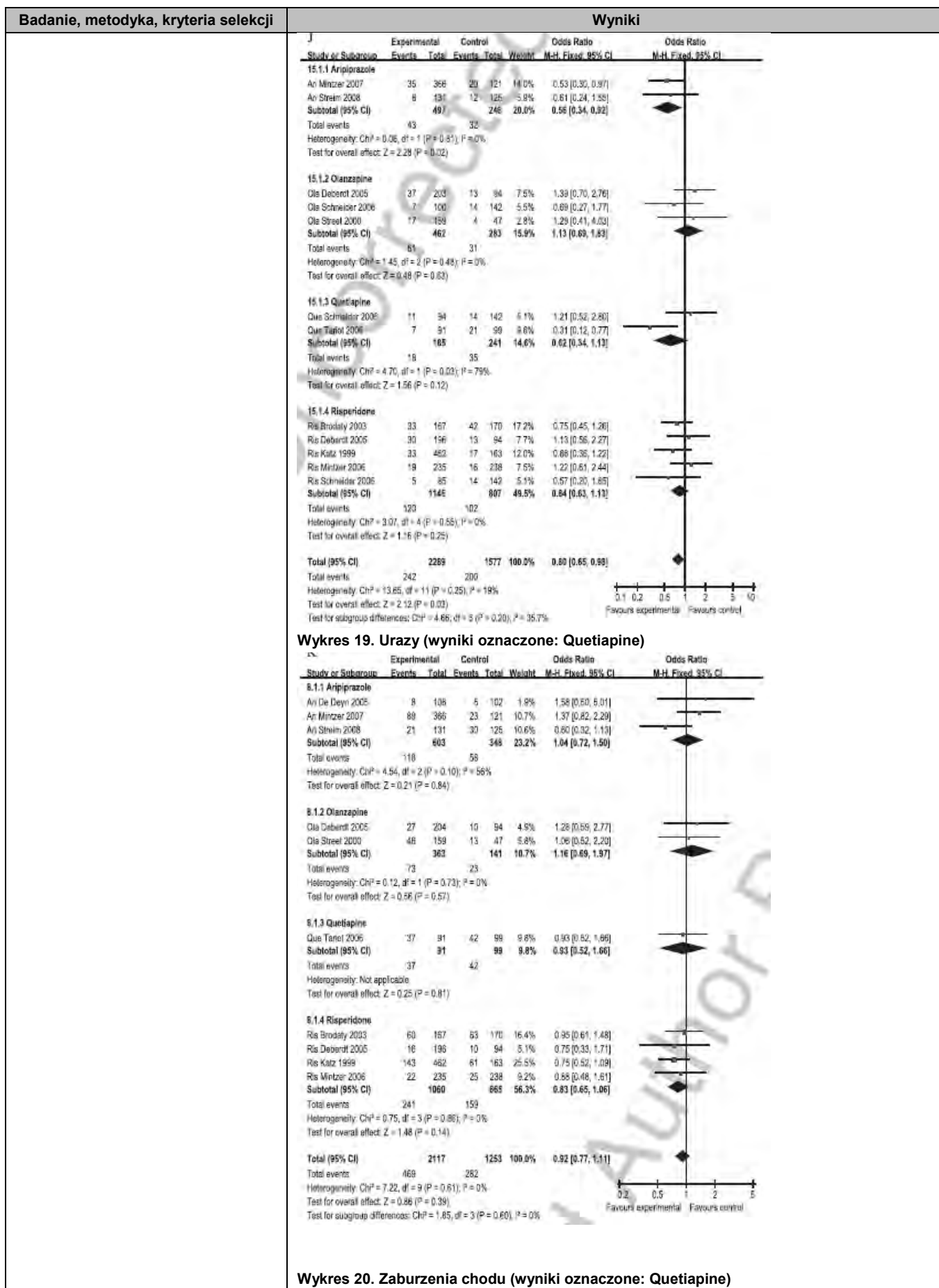
Wykres 16. Senność (wyniki oznaczone: Quetiapine)

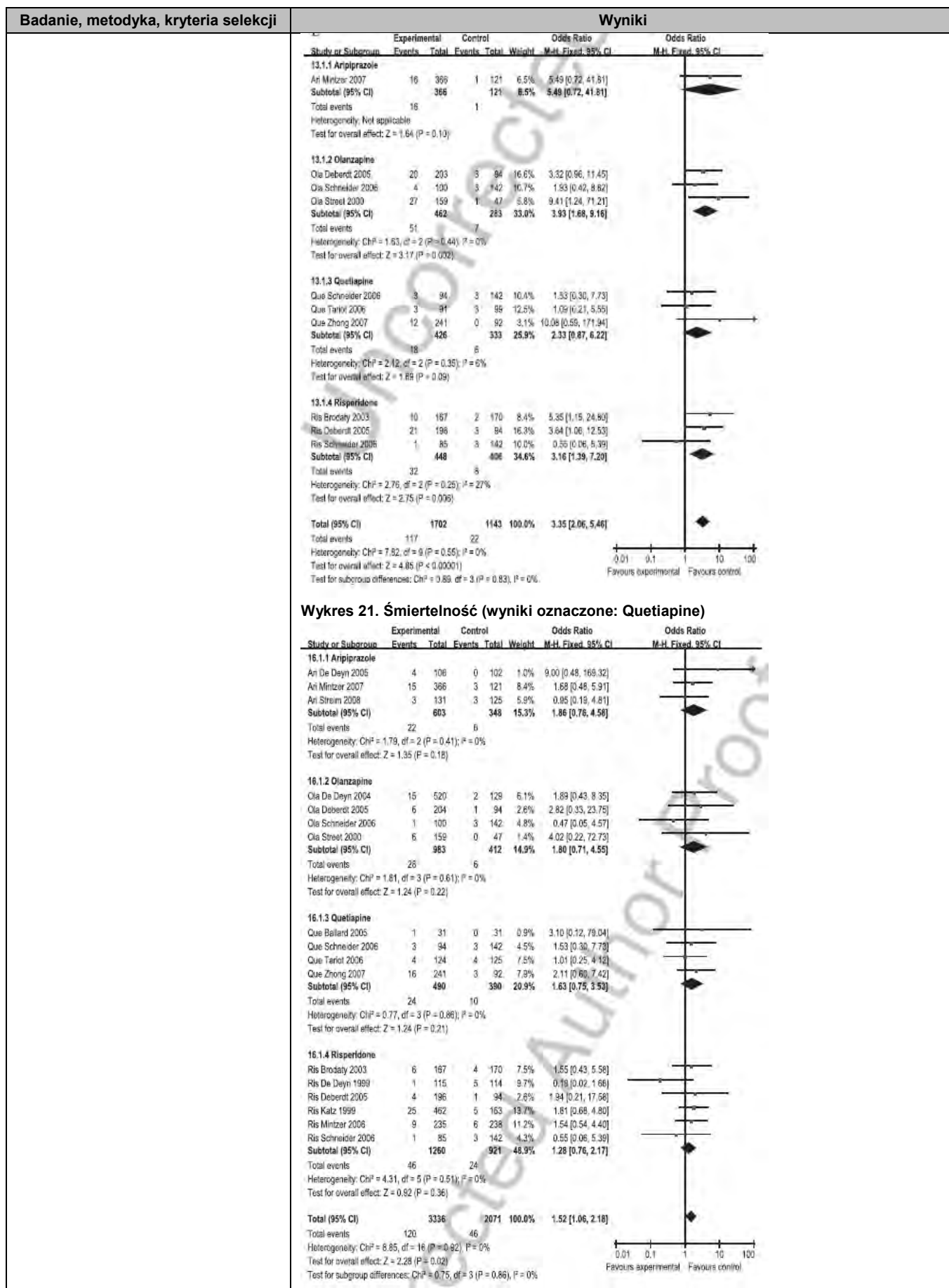


Wykres 17. Mózgowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane (wyniki oznaczone: Quetiapine)



Wykres 18. Pobudzenie (wyniki oznaczone: Quetiapine)





Bezpieczeństwo

Ponadto do analizy bezpieczeństwa włączono 2 przeglądy systematyczne literatury (El-Saifi 2016, Atti 2014) ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa kwetiapiny u pacjentów z demencją, których wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Przeglądy systematyczne, oceniające bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w przebiegu otępienia.

Badanie, metodyka, kryteria selekcji	Wyniki
<p>El-Saifi 2016 Źródła finansowania: publiczne, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów Cel: ocena bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 2005 – marzec 2015, wyszukiwanie wykonano w bazach PRISMA, CINHAL, Cochrane, PubMed, MEDLINE, PsychINFO Populacja: pacjenci w podeszłym wieku (65+) Interwencja: kwetiapina Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: bezpieczeństwo Inne: wyłącznie publikacje w języku angielskim</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 62 publikacje, w tym 34 badania obserwacyjne, 13 RCT i 13 opisów przypadków. W 75% przypadków kwetiapinę stosowano we wskazaniach off-label: otępienie, psychoza, zespół stresu pourazowego, bezsenność. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były: bezsenność (25–39%), zawroty głowy (17–27%), bóle głowy (10–23%), hipotonia ortostatyczna (6–18%), wzrost masy ciała (11–30%). Analiza wyników z RCT obejmujących porównanie kwetiapina vs. placebo, wykazała, iż stosowanie kwetiapiny wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zaburzeń poznawczych u pacjentów, a także z wyższymi odsetkami występowania urazów i upadków, oraz śmiertelnością u pacjentów z chorobą Parkinsona. Wyniki nie uzyskały istotności statystycznej w grupie pacjentów z chorobą Lewy'ego.</p>
<p>Atti 2014 Źródła finansowania: publiczne, autorzy zgłosili brak konfliktu interesów Cel: bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1996 – grudzień 2012, wyszukiwanie wykonano w bazach EMBASE, Cochrane, MEDLINE, PsychINFO Populacja: pacjenci z otępieniem Interwencja: leki przeciwpsychotyczne Komparatory: nie sprecyzowano Punkty końcowe: nie sprecyzowano Inne: nie sprecyzowano</p>	<p>Do analizy włączono łącznie 27 publikacji: 16 RCT typu interwencja vs. placebo, 5 RCT typu interwencja 1 vs. interwencja 2, dwa badania typu open-label oraz 4 badania retrospektywne. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic częstości i nasileniu występowania zdarzeń niepożądanych między grupami pacjentów leczonych kwetiapiną a grupami kontrolnymi (placebo lub inna interwencja).</p>

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badanie retrospektywne Maust 2015. W badaniu oceniano bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych u pacjentów z otępieniem, powyżej 65 roku życia. Do analizy włączono 90 786 pacjentów, z których blisko połowa otrzymywała analizowane interwencje (haloperidol lub olanzapinę lub kwetiapinę lub rysperydon lub kwas walproinowy). W badaniu oceniano różnicę w śmiertelności (RD oraz NNH) po 180 dniach obserwacji, między grupą interwencji i grupą kontrolną, którą stanowić mógł brak leczenia lub leczenie przeciwdepresyjne.

Śmiertelność pacjentów w grupie kwetiapiny w porównaniu z grupą nieotrzymującą leczenia wyniosła RD=2,0% (95%CI: 0,7–3,3%, p<0,1), NNH = 50 (95%CI: 30–150). Śmiertelność pacjentów w grupie kwetiapiny w porównaniu z grupą leczonych lekami o działaniu przeciwdepresyjnym wyniosła RD=3,2% (95%CI: 1,6–4,9%, p<0,1), NNH = 31 (95%CI: 21–62).

3.2.3. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Donepezyl

Najczęściej występujące działania niepożądane to: biegunka, kurcze mięśni, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach wymieniono poniżej uszeregowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz wg częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano, jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznanie (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Często: przeziębienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne: Często: omamy, pobudzenie, zachowania agresywne¹

Zaburzenia układu nerwowego: omdlenia², zawroty głowy, bezsenność; Niezbyt często: drgawki²; Rzadko: objawy pozapiramidowe

Zaburzenia serca: Niezbyt często: bradykardia; Rzadko: blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy

Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: biegunka, nudności; Często: wymioty, zaburzenia brzuszne; Niezbyt często: krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody żołądka i dwunastnicy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej: Często: kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Często: nietrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często: ból głowy; Często: zmęczenie, ból

Badania diagnostyczne: Niezbyt często: nieznaczne zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy

Urazy i zatrucia: Często: wypadki

Rywastygmina

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), szczególnie w okresie ustalania dawki. W badaniach klinicznych kobiety były bardziej wrażliwe od mężczyzn na wystąpienie, jako działań niepożądanych zaburzeń żołądka i jelit oraz zmniejszenia masy ciała.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: brak łaknienia, odwodnienie

Zaburzenia psychiczne: Często: bezsenność; lęk; niepokój; Częstość nieznana: agresja

Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo często: drżenie; Często: zawroty głowy; senność; ból głowy; nasilenie choroby Parkinsona; spowolnienie ruchowe; dyskineza; Niezbyt często: dystonia

Zaburzenia serca: Często: bradykardia; Niezbyt często: migotanie przedsionków; blok przedsionkowo-komorowy; Częstość nieznana: Zespół chorego węzła zatokowego

Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: nudności; wymioty; Często: biegunka; bóle brzucha i niestrawność; nadmierne wydzielanie śliny

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: nadmierne pocenie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej: Często: sztywność mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: męczliwość i astenia; zaburzenia chodu

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego Exelon system transdermalny następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka (często).

¹ Według doniesień omamy, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku

² Przy badaniu pacjentów w związku z wystąpieniem omdlenia lub napadu drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

³ W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Donepezyl Bluefish.

Tabela 11. Wykaz wartości procentowych i liczby pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Exelon u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Exelon n=362 n (%)	Placebo n=179 n (%)
Wszyscy pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (nasilenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Szttywność mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Szttywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Kwetiapina

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych (ADR) związanych ze stosowaniem kwetiapiny należą: senność, zawroty głowy, suchość w ustach, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, hipotonia ortostatyczna i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny wiązało się z występowaniem: zwiększenia masy ciała, omdleń, złośliwego zespołu neuroleptycznego, leukopenii, neutropenii i obrzęków obwodowych.

Częstość występowania działań niepożądanych, spowodowanych terapią produktem Etiagen przedstawiono poniżej.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Często: leukopenia; Niezbyt często: eozynofilia; Nieznana częstość: neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego: Niezbyt często: nadwrażliwość; Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne⁴;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Rzadko: cukrzyca⁵;

Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo często: zawroty głowy⁶, senność⁷, bóle głowy; Często: omdlenia³, objawy pozapiramidowe⁸; Niezbyt często: napady padaczkowe, zespół niespokojnych nóg, dyzartria; Rzadko: późne kinezyje¹

⁴ Obliczenia dotyczące częstotliwości tych działań niepożądanych zaczerpnięto wyłącznie z danych postmarketingowych

⁵ W bardzo rzadkich przypadkach opisywano ujawnienie się wcześniej istniejącej cukrzycy. Obliczenia dotyczące częstotliwości tych działań niepożądanych zaczerpnięto wyłącznie z danych postmarketingowych.

⁶ Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u pewnych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza podczas wstępnego okresu zwiększania dawki.

⁷ W ciągu pierwszych dwóch tygodni może dojść do wystąpienia senności, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.

⁸ Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) co najmniej jeden raz.

Zaburzenia serca: Często: tachykardia³; Niezbyt często: wydłużenie odstępu QT⁶

Zaburzenia oka: Często: zaburzenie ostrości wzroku

Zaburzenia naczyń: Często: ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego³

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit: Bardzo często: Suchość śluzówek jamy ustnej; Często: Zaparcia, niestrawność; Niezbyt często: Zaburzenia połykania⁹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Rzadko: żółtaczką¹; Bardzo rzadko: zapalenie wątroby¹

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy¹, zespół Stevensa-Johnsona¹

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często: objawy odstawienne¹⁰; Często: łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy; Niezbyt często: złośliwy zespół neuroleptyczny

Badania diagnostyczne: Bardzo często: podwyższenie stężenia trójglicerydów we krwi¹¹; podwyższenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie frakcji cholesterolu LDL)¹²; zwiększenie masy ciała¹³; podwyższenie aktywności transaminaz we krwi (ALAT, ASPAT)¹⁴; zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych; podwyższenie stężenia glukozy do wartości hiperglikemicznych¹⁵; Niezbyt często: podwyższenie aktywności gamma-glutamylotransferazy we krwi¹⁴.

W trakcie stosowania neuroleptyków opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych, niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz wielokształtnego częstoskurczu komorowego, które uważa się za działania charakterystyczne dla tej klasy preparatów.

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących schizofrenii oraz fazy maniakalnej w przebiegu choroby dwubiegunowej, sumaryczna częstość objawów pozapiramidowych była zbliżona do grupy placebo (schizofrenia: 7,8% dla kwetiapiny i 8,0% dla placebo; mania w chorobie dwubiegunowej: 11,2% dla kwetiapiny i 11,4% dla placebo).

W krótkookresowych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących epizodów depresji w chorobie dwubiegunowej, sumaryczna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% dla kwetiapiny w porównaniu z 3,8% dla placebo, pomimo że częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (takich jak np. akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenia, dyskinezja, dystonia, niepokój, mimowolne skurcze mięśniowe, nadmierne pobudzenie psychomotoryczne oraz sztywność mięśniowa) była zasadniczo niższa i nie przekraczała 4% w grupie, w której prowadzono terapię.

W badaniach długookresowych dotyczących schizofrenii oraz zaburzeń dwubiegunowych, sumaryczna częstość występowania zaburzeń pozapiramidowych, pojawiających się w wyniku leczenia, była zbliżona dla kwetiapiny i placebo.

Obniżenie całkowitego stężenia tyroksyny i wolnej T4 było najbardziej wyraźne w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni terapii kwetiapiną, bez dalszego obniżenia stężenia w trakcie terapii długookresowej. Niemal

⁹ Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń depresyjnych dwubiegunowych.

¹⁰ Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w ostrych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, które oceniały objawy z odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania preparatu.

¹¹ Trójglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) co najmniej jeden raz.

¹² Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) co najmniej jeden raz.

¹³ Występuje głównie w trakcie pierwszych tygodni prowadzenia terapii.

¹⁴ W pewnej grupie pacjentów, której podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe podwyższenie aktywności transaminaz (ALAT, ASPAT) lub gamma-glutamylotransferazy w osoczu. Te podwyższone aktywności enzymów miały zazwyczaj charakter odwracalny w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.

¹⁵ W przynajmniej jednym pomiarze stwierdzono stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub przypadkowy poziom glukozy ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

we wszystkich przypadkach przerwanie stosowania kwetiapiny związane było z ustąpieniem oddziaływania na stężenie całkowitej tyroksyny i wolnej T4, niezależnie od czasu trwania terapii. Niewielkie spadki całkowitego stężenia T3 oraz postaci rT3 opisywano wyłącznie w przypadku stosowania wysokich dawek. Poziom TBG pozostawał zasadniczo niezmienny, nie obserwowano zwiększenia poziomu TSH w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, nie wykazano, aby kwetiapina była przyczyną klinicznie istotnej niedoczynności tarczycy.

3.2.4. Opinie eksperckie

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 1 opinię ekspercką spośród próśb wysłanych do ekspertów.

Poniżej przedstawiono treść opinii eksperckiej dotyczącej zasadności finansowania substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych. Otrzymana opinia ekspercka wskazuje na ugruntowaną pozycję substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w leczeniu pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona oraz w zaburzeniach psychicznych innych niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem, jak również na dobrą relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do wyżej wymienionych substancji czynnych.

Tabela 12. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Substancja czynna	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne	
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	donepezyl*	Tak, merytorycznie uzasadnione.	Nie ma żadnych argumentów, żeby nie były finansowane. Brak argumentów, lek powinien być finansowany.	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są o wielu lat zalecane do stosowania w wymienionych zespołach chorobowych. W pełni popieram stanowisko dotyczące ich finansowania ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach.	W zaleceniach ekspertów lek wymieniany do leczenia otępienia z ciałami Lewy'ego.
	kwetiapina**				W zaleceniach ekspertów lek wymieniany do leczenia otępienia w przebiegu choroby Parkinsona.
	rywastygmina***				–

Wskazania pozarejestacyjne:

*- otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

** - zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

***- otępienie z ciałami Lewy'ego

Tabela 13. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Substancja czynna	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	donepezyl*	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są stosowane już od dawna. Ich skuteczność została potwierdzona w praktyce klinicznej. Informacje odnośnie ich stosowania zamieszczone są w podręcznikach neurologii, np. Terapia w chorobach układu nerwowego pod red. W. Kozubskiego PZWL 2016.	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są stosowane już od dawna. Ich bezpieczeństwo zostało potwierdzone w praktyce klinicznej. Ryzyko występowania objawów niepożądanych zostało przedstawione w ChPL.
	kwetiapina**		
	rywastygmina***		

Wskazania pozarejestacyjne:

*- otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

** - zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

***- otępienie z ciałami Lewy'ego

Tabela 14. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Substancja czynna	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	donepezyl*	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do w/w produktów leczniczych jest dobra.
	kwetiapina**	
	rywastygmina***	

Wskazania pozarejestacyjne:

*- otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

** - zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

*** - otępienie z ciałami Lewy'ego

Tabela 15. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Substancja czynna	Alternatywne technologie medyczne
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	donepezyl*	rywastygmina (otępienie z ciałami Lew'ego oraz otępienie w przebiegu choroby Parkinsona)
	kwetiapina**	rysperydon, olanzapina
	rywastygmina***	donepezyl

Wskazania pozarejestacyjne:

*- otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

** - zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

*** - otępienie z ciałami Lewy'ego

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających substancję czynną donepezyl, kwetiapina i rywastygmina na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

Tabela 16. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancje czynne: donepezyl, kwetiapina, rywastygmina na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestac. objętych ref.	PO	WPŚ	
Donepezilium	Apo-Doperil, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990770038	186.0. Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera	20,51	21,54	26,15	19,15	Choroba Alzheimera	Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona	30%	12,75	
	Apo-Doperil, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990770045		30,46	31,98	39,15	38,3	Choroba Alzheimera		30%	12,34	
	Cogiton 10, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909991024413		34,54	36,27	43,44	38,3	Choroba Alzheimera		30%	16,63	
	Cogiton 5, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909991024314		19,90	20,90	25,51	19,15	Choroba Alzheimera		30%	12,11	
	Donecept, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990689781		19,44	20,41	25,02	19,15	Choroba Alzheimera		30%	11,62	
	Donecept, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990689873		30,78	32,32	39,49	38,3	Choroba Alzheimera		30%	12,68	
	Donectil, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990683581		21,17	22,23	26,84	19,15	Choroba Alzheimera		30%	13,44	
	Donectil, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990683666		29,65	31,13	38,3	38,3	Choroba Alzheimera		30%	11,49	
	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478		28,67	30,10	34,94	20,52	Choroba Alzheimera		30%	20,58	
	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 30 tabl., 5909990851492		30,74	32,28	39,78	39,78	Choroba Alzheimera		30%	11,93	
	Donepesan, tabl. powł., 5 mg, 30 szt., 5909991095109		10,69	11,22	16,06	16,06	Choroba Alzheimera		-	30%	4,82
	Donepesan, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909991095246		18,25	19,16	26,66	26,66	Choroba Alzheimera		-	30%	8,00
	Donepex, tabl. powł., 5 mg, 28		15,12	15,88	20,49	19,15	Choroba	Otępienie z ciałami	30%	7,09	

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ	
ncja	szt., 5909991055912						Alzheimer	Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona			
	Donepex, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909991056018		29,16	30,62	37,79	37,79	Choroba Alzheimer		30%	11,34	
	Donepezil Bluefish tabl. powł. 5 mg, 28 szt., 5909990814077		16,20	17,01	21,62	19,15	Choroba Alzheimer		30%	8,22	
	Donepezil Bluefish tabl. powł., 10 mg 28 szt 5909990814138		21,60	22,68	29,85	29,85	Choroba Alzheimer	30%	8,96		
	Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 5 mg, 98 szt., 5909990825639		37,80	39,69	49,64	49,64	Choroba Alzheimer	-	30%	14,89	
	Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 10 mg, 98 szt., 5909990825745		75,60	79,38	93,33	93,33	Choroba Alzheimer	-	30%	28,00	
	Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553		16,04	16,84	21,45	19,15	Choroba Alzheimer	Otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona	30%	8,05	
	Donepezil Polfarmex, tabl. 10 mg, 28 tabl., 5909990877669		32,08	33,68	40,86	38,3	Choroba Alzheimer		30%	14,05	
	Doneprion, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990776870		17,28	18,14	22,75	19,15	Choroba Alzheimer		30%	9,35	
	Doneprion, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990776900		30,24	31,75	38,92	38,3	Choroba Alzheimer		30%	12,11	
	Donestad, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990800308		14,85	15,59	20,21	19,15	Choroba Alzheimer		30%	6,81	
	Donestad, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990800353		29,70	31,19	38,36	38,3	Choroba Alzheimer		30%	11,55	
	Donesyn, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990657353		17,06	17,91	22,52	19,15	Choroba Alzheimer		30%	9,12	
	Donesyn, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990657360		30,78	32,32	39,49	38,30	Choroba Alzheimer		30%	12,68	
	Pamigen, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990726929		15,12	15,88	20,49	19,15	Choroba Alzheimer		30%	7,09	
	Pamigen, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990726936		30,24	31,75	38,92	38,30	Choroba Alzheimer		30%	12,11	
	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990798933		24,30	25,52	30,13	19,15	Choroba Alzheimer		30%	16,73	
	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990798940		31,32	32,89	40,06	38,30	Choroba Alzheimer		30%	13,25	
	Symepezil, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990662104		10,28	10,79	15,40	15,40	Choroba Alzheimer		30%	4,62	
	Symepezil, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990662203		27,00	28,35	35,52	35,52	Choroba Alzheimer		30%	10,66	
	Yasnal, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990993215		20,52	21,55	26,16	19,15	Choroba Alzheimer		30%	12,76	
	Yasnal, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990993314		29,92	31,42	38,59	38,30	Choroba Alzheimer		30%	11,78	
	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990850075		24,84	26,08	30,69	19,15	Choroba Alzheimer		30%	17,29	
Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990850204	31,32	32,89	40,06	38,30	Choroba Alzheimer	30%	13,25				
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl., 5909990897780	178.3. Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,16	6,47	8,45	5,48	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa		Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	6,17
	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., 5909990910762		43,74	45,93	54,38	43,80	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa		-	ryczałt	13,78
	ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl., 5909990910779		87,48	91,85	104,29	87,60	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa		-	ryczałt	19,89
	Bonogren, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990719389		6,07	6,37	8,35	5,48	Schizofrenia		Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	6,07
	Bonogren, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990719853		34,34	36,06	44,51	43,80	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		-	ryczałt	3,91
	Bonogren, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990720163		72,92	76,57	89,01	87,60		-	ryczałt	4,61	
	Bonogren, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990720309		111,89	117,48	131,93	131,4		-	ryczałt	5,33	

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ
	Etiagen, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990806355		6,07	6,37	8,35	5,48	Schizofrenia	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	6,07
	Etiagen, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990806362		39,96	41,96	50,41	43,80	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	9,81
	Etiagen, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990806386		79,92	83,92	96,36	87,60		-	ryczałt	11,96
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 30 szt., 5909991209728		9,18	9,64	13,12	10,95		-	ryczałt	5,37
	Etiagen XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg, 30 szt., 5909991209858		36,94	38,79	47,24	43,80		-	ryczałt	6,64
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 30 szt., 5909991210021		55,08	57,83	68,28	65,70		-	ryczałt	5,78
	Etiagen XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg, 30 szt., 5909991210199		73,44	77,11	89,55	87,60		-	ryczałt	5,15
	Kefrenex, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990722198		5,35	5,62	7,60	5,48	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	5,32
	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990722327		113,40	119,07	133,52	131,40	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	6,92
	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990722365		37,80	39,69	48,14	43,80		-	ryczałt	7,54
	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990722426		75,60	79,38	91,82	87,60		-	ryczałt	7,42
	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990055562		39,91	41,91	50,36	43,80		-	ryczałt	9,76
	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990055593		77,22	81,08	93,52	87,60		-	ryczałt	9,12
	Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990055531		5,89	6,18	8,16	5,48		Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt
	Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990055630		117,18	123,04	137,49	131,40	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	10,89
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991219383		18,88	19,82	25,29	21,90		-	ryczałt	6,59
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., 5909991219420		56,68	59,51	69,96	65,70		-	ryczałt	7,46
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991219468		75,58	79,36	91,80	87,60		-	ryczałt	7,40
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991219505		113,38	119,05	133,50	131,40		-	ryczałt	6,90
	Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991219543		151,18	158,74	175,18	175,18		-	ryczałt	6,40
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg, 30 szt., 5909990058754		38,34	40,26	48,71	43,80		-	ryczałt	8,11
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg, 100 szt., 5909990058761		129,60	136,08	151,20	146,00		-	ryczałt	10,53
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 30 szt., 5909990058778		19,76	20,75	26,22	21,90		-	ryczałt	7,52
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 100 szt., 5909990058785		64,8	68,04	79,16	73,00		-	ryczałt	9,36
	Ketipinor, tabl. powł., 25 mg, 100 szt., 5909990058808		21,11	22,17	26,98	18,25	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	11,93
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg,		77,76	81,65	94,09	87,60	Schizofrenia;	-	ryczałt	9,69

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ	
	60 szt., 5909990081196						Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	9,81	
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990081233	39,96	41,96	50,41	43,80						
	Ketipinor, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990779062	112,32	117,94	132,39	131,40			-	ryczałt	5,79	
	Ketrel, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990430840	5,86	6,15	8,13	5,48		Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	5,85	
	Ketrel, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990430857	41,04	43,09	51,54	43,80		Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	10,94	
	Ketrel, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990430888	83,16	87,32	99,76	87,60			-	ryczałt	15,36	
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg, 30 szt., 5909991219758	9,34	9,81	13,29	10,95			-	ryczałt	5,54	
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991219901	74,74	78,48	90,92	87,6			-	ryczałt	6,52	
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991219963	112,1	117,71	132,16	131,4			-	ryczałt	5,56	
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991220020	149,47	156,94	173,37	173,37			-	ryczałt	6,4	
	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990074143	41,8	43,89	52,34	43,8			-	ryczałt	11,74	
	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990074235	83,81	88,00	100,44	87,6			-	ryczałt	16,04	
	Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990074068	5,52	5,80	7,78	5,48			Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	5,50
	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990074280	125,82	132,11	146,56	131,40			Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	19,96
	Kventiax SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg, 60 tabl., 5909991205591	56,62	59,45	69,90	65,70		-		ryczałt	7,40	
	Kventiax SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl., 5909991205676	75,49	79,26	91,70	87,60		-		ryczałt	7,30	
	Kventiax SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 tabl., 5909991205737	113,24	118,9	133,35	131,40		-		ryczałt	6,75	
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991255367	18,87	19,81	25,28	21,90		-		ryczałt	6,58	
	Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990688234	42,12	44,23	52,68	43,80		-		ryczałt	12,08	
	Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990688241	6,08	6,38	8,36	5,48		Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa		Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z otępieniem	ryczałt	6,08
	Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990688265	126,36	132,68	147,13	131,40		Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	20,53	
	Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909990688272	63,18	66,34	76,79	65,70			-	ryczałt	14,29	
	Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990688296	84,24	88,45	100,89	87,60			-	ryczałt	16,49	
	Kwetaplex XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg, 60 szt., 5906414000894	56,70	59,54	69,99	65,70			-	ryczałt	7,49	
	Kwetaplex XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 tabl., 5909990965373	75,60	79,38	91,82	87,60			-	ryczałt	7,42	
	Kwetaplex XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 tabl., 5909990965403	113,40	119,07	133,52	131,40			-	ryczałt	6,92	

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ
	Kwetaplex XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg, 60 tabl., 5909990965441		151,2	158,76	175,20	175,20		-	ryczałt	6,40
	Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990788590		39,96	41,96	50,41	43,8		-	ryczałt	9,81
	Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990788651		78,84	82,78	95,22	87,6		-	ryczałt	10,82
	Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990788583		5,62	5,90	7,88	5,48	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z ośpieniem	ryczałt	5,60
	Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990788675		117,83	123,72	138,17	131,40		-	ryczałt	11,57
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909991218423		18,90	19,85	25,32	21,90		-	ryczałt	6,62
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg, 60 szt., 5909991218690		75,60	79,38	91,82	87,60	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	7,42
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909991218867		113,40	119,07	133,52	131,40		-	ryczałt	6,92
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg, 60 szt., 5909991219031		151,20	158,76	175,20	175,20		-	ryczałt	6,40
	Quentapil, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990717705		5,52	5,8	7,78	5,48	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	Zab. psychiczne inne niż wym. w ChPL u pacjentów z ośpieniem	ryczałt	5,50
	Quentapil, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990717903		84,24	88,45	100,89	87,60		-	ryczałt	16,49
	Quentapil, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990718009		42,12	44,23	52,68	43,80		-	ryczałt	12,08
	Quentapil, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990718108		126,36	132,68	147,13	131,40		-	ryczałt	20,53
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5901384806057		5,12	5,38	7,36	5,48		-	ryczałt	5,08
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990938544		39,95	41,95	50,40	43,80		-	ryczałt	9,80
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990938704		80,64	84,67	97,11	87,60		-	ryczałt	12,71
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990938766		120,96	127,01	141,46	131,4		-	ryczałt	14,86
	Quetiapine Accord, tabl. powł., 25 mg, 30 szt., 5909990883806		4,32	4,54	6,52	5,48	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	-	ryczałt	4,24
	Quetiapine Accord, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990884032		34,56	36,29	44,74	43,8		-	ryczałt	4,14
	Quetiapine Accord, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990884360		69,12	72,58	85,02	85,02		-	ryczałt	3,20
	Quetiapine Accord, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990884520		103,68	108,86	123,31	123,31		-	ryczałt	4,80
	Setinin, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., 5909990736393		37,80	39,69	48,14	43,8		-	ryczałt	7,54
	Setinin, tabl. powł., 200 mg, 60 szt., 5909990736461		75,60	79,38	91,82	87,6		-	ryczałt	7,42
	Setinin, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5909990736492		113,38	119,05	133,50	131,40		-	ryczałt	6,90
	Symquel XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 60 szt., 5909990925599		19,44	20,41	25,88	21,90		-	ryczałt	7,18

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ
	Symquel XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg, 60 szt., 5909990925698		113,23	118,89	133,34	131,4		-	ryczałt	6,74
Rivastigminum	Evertas, system transderm., plaster, 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078386	186.0. Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinoesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimeria	64,80	68,04	71,96	14,90	Choroba Alzheimeria	-	30%	61,53
	Evertas, system transderm., plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078454		140,40	147,42	153,67	30,78	Choroba Alzheimeria	-	30%	132,12
	Exelon, system transderm., 4,6 mg/24h, 30 sas., 5909990066704		97,63	102,51	106,43	14,90	Choroba Alzheimeria	-	30%	96,00
	Exelon, system transderm., 9,5 mg/24h, 30 sas., 5909990066766		192,78	202,42	208,67	30,78	Choroba Alzheimeria	-	30%	187,12
	Exelon, system transderm., 13,3 mg/24h, 30 sas., 5909991032609		267,04	280,39	288,14	43,09	Choroba Alzheimeria	-	30%	257,98
	Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990700646		15,12	15,88	17,44	4,79	Choroba Alzheimeria	Otpienienie z ciałami Lewy'ego	30%	14,09
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg, 28 szt., 5909990700660		15,12	15,88	17,44	4,79	Choroba Alzheimeria		30%	14,09
	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990700684		21,98	23,08	25,91	9,57	Choroba Alzheimeria		30%	19,21
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 28 szt., 5909990700691		21,98	23,08	25,91	9,57	Choroba Alzheimeria		30%	19,21
	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990700707		43,96	46,16	50,77	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	37,37
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg, 56 szt., 5909990700721		40,93	42,98	47,59	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	34,19
	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990700738		32,94	34,59	38,42	14,36	Choroba Alzheimeria		30%	28,37
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg, 28 szt., 5909990700745		32,94	34,59	38,42	14,36	Choroba Alzheimeria		30%	28,37
	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990700752		65,88	69,17	75,17	28,73	Choroba Alzheimeria		30%	55,06
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg, 56 szt., 5909990700769		61,45	64,52	70,52	28,73	Choroba Alzheimeria		30%	50,41
	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990700790		43,96	46,16	50,77	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	37,37
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg, 28 szt., 5909990700806		43,96	46,16	50,77	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	37,37
	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990700844		87,91	92,31	99,48	38,30	Choroba Alzheimeria		30%	72,67
	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg, 56 szt., 5909990700851		81,97	86,07	93,24	38,30	Choroba Alzheimeria		30%	66,43
	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990782048		11,50	12,08	13,65	4,79	Choroba Alzheimeria		30%	10,3
	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg, 56 szt., 5909990782055		23,00	24,15	26,98	9,57	Choroba Alzheimeria		30%	20,28
	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990782079		22,52	23,65	26,48	9,57	Choroba Alzheimeria		30%	19,78
	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990782086		44,82	47,06	51,67	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	38,27
	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990782147		33,59	35,27	39,1	14,36	Choroba Alzheimeria		30%	29,05
	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990782154		67,18	70,54	76,53	28,73	Choroba Alzheimeria		30%	56,42
	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990782178		45,90	48,20	52,81	19,15	Choroba Alzheimeria		30%	39,41
	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990782185		89,75	94,24	101,41	38,30	Choroba Alzheimeria		30%	74,60
Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990816255	42,12	44,23	48,84	19,15	Choroba Alzheimeria	30%	35,44			

ncia	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ
	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990816262		31,59	33,17	37,00	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	26,95
	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990816279		63,18	66,34	72,34	28,73	Choroba Alzheimerera		30%	52,23
	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990816286		42,12	44,23	48,84	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	35,44
	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990816293		84,24	88,45	95,62	38,30	Choroba Alzheimerera		30%	68,81
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990982981		7,55	7,93	9,49	4,79	Choroba Alzheimerera		30%	6,14
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990983162		15,11	15,87	18,70	9,57	Choroba Alzheimerera		30%	12,00
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990983179		30,23	31,74	36,35	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,95
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990983308		22,67	23,8	27,63	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	17,58
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990983322		45,35	47,62	53,62	28,73	Choroba Alzheimerera		30%	33,51
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990983506		30,23	31,74	36,35	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,95
	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990983544		60,47	63,49	70,66	38,3	Choroba Alzheimerera		30%	43,85
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990778898		11,56	12,14	13,7	4,79	Choroba Alzheimerera		30%	10,35
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990778935		17,28	18,14	20,97	9,57	Choroba Alzheimerera		30%	14,27
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990778942		32,40	34,02	38,63	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	25,23
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990778966		23,76	24,95	28,78	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	18,73
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990778973		46,44	48,76	54,76	28,73	Choroba Alzheimerera		30%	34,65
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990778997		30,24	31,75	36,36	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,96
	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990779000		60,48	63,5	70,67	38,3	Choroba Alzheimerera		30%	43,86
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990886258		10,26	10,77	12,33	4,79	Choroba Alzheimerera		30%	8,98
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990886296		20,52	21,55	24,38	9,57	Choroba Alzheimerera		30%	17,68
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990886302		41,04	43,09	47,70	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	34,30
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990886364		30,78	32,32	36,15	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	26,10
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990886371		61,56	64,64	70,64	28,73	Choroba Alzheimerera		30%	50,53
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990886401		41,04	43,09	47,70	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	34,30
	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990886425		82,08	86,18	93,35	38,3	Choroba Alzheimerera		30%	66,54

ncja	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	GL	UCZ	CHB	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrac. objętych ref.	PO	WPŚ
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990803156		10,26	10,77	12,33	4,79	Choroba Alzheimerera		30%	8,98
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990803545		15,12	15,88	18,71	9,57	Choroba Alzheimerera		30%	12,01
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg, 56 szt., 5909990803569		30,24	31,75	36,36	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,96
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990803781		22,68	23,81	27,64	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	17,59
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg, 56 szt., 5909990803804		45,36	47,63	53,63	28,73	Choroba Alzheimerera		30%	33,52
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990804085		30,24	31,75	36,36	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,96
	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg, 56 szt., 5909990804108		60,48	63,5	70,67	38,30	Choroba Alzheimerera		30%	43,86
	Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078232		64,80	68,04	71,96	14,90	Choroba Alzheimerera	-	30%	61,53
	Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078263		133,38	140,05	146,3	30,78	Choroba Alzheimerera	-	30%	124,75
	Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24 h, 30 szt., 5909991067595		64,56	67,79	71,71	14,90	Choroba Alzheimerera	-	30%	61,28
	Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991067632		129,60	136,08	142,33	30,78	Choroba Alzheimerera	-	30%	120,78
	Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., 5909990808199		14,15	14,86	16,42	4,79	Choroba Alzheimerera	otępienie z ciałami Lewy'ego	30%	13,07
	Symelon, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., 5909990808397		20,52	21,55	24,38	9,57	Choroba Alzheimerera		30%	17,68
	Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., 5909990808427		22,57	23,70	27,53	14,36	Choroba Alzheimerera		30%	17,48
	Symelon, kaps. twarde, 6 mg, 28 szt., 5909990808441		30,13	31,64	36,25	19,15	Choroba Alzheimerera		30%	22,85

GL – grupa limitowa; UCZ – urzędowa cena za bytu; CHB – cena hurtowa brutto, CD – Cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono wydatki płatnika publicznego na finansowanie donepezylu, kwetiapiny i rywastygminy w przedmiotowych wskazaniach, w latach 2014, 2015 i 2016 na podstawie danych NFZ. Dane za rok 2016 dotyczą okresu styczeń–luty.

Zgodnie z uwagami dodatkowymi przesłanymi przez NFZ finansowanie ocenianych substancji w wymienionych wskazaniach nie jest możliwe do określenia w sposób bezpośredni z uwagi na brak na recepcie informacji dotyczącej rozpoznania, w jakim dany lek jest przepisywany. Dane dotyczące refundacji aptecznej, w której występują leki zawierające oceniane substancje czynne, oraz dane dotyczące świadczeń zdrowotnych z wyszczególnieniem rozpoznań ICD-10 znajdują się w odrębnych bazach danych NFZ. W celu uzyskania przybliżonych rezultatów zastosowane zostało uproszczenie logiczne polegające na założeniu, że skoro nastąpiło dane rozpoznanie w zadanym okresie czasu (1 rok) i skoro w tym okresie nastąpiła refundacja leku aptecznego dla pacjenta, to domniemywać można, że pacjent był leczony w określonym rozpoznaniu danym lekiem, jednak bez precyzyjnego powiązania daty diagnozy z datą recepty. Przyjęcie wyżej opisanych założeń wiąże się z dużą niepewnością uzyskanych wyników. Należy mieć również na uwadze, że u danego pacjenta może wystąpić więcej niż jedno rozpoznanie, co wpływa na uzyskany wynik. Analizę wykonano dla rozpoznań

głównych, tj. z pominięciem schorzeń współistniejących. Przedstawiona analiza zawiera również ograniczenie polegające na braku danych w NFZ dotyczących rozpoznania chorób pacjentów leczących się w gabinetach prywatnych u lekarzy posiadających umowy na wystawianie recept refundowanych, ponieważ ordynacja ta nie jest sprawozdawana jako świadczenie i nie posiada określonego kodu ICD-10 dla tych pacjentów.

Finansowanie przedmiotowych substancji wiązało się z rocznymi kosztami refundacji rządu 32–36 mln zł. Mimo iż najwyższe koszty zgodnie z przesłanymi danymi dotyczyły refundacji kwetiapiny, należy mieć na uwadze, iż dane te w dużym zakresie obejmują również pacjentów leczonych kwetiapiną we wskazaniach on-label. Z uwagi na liczbę pacjentów, którzy stosują kwetiapinę (ponad 41 tys. pacjentów/miesiąc), oraz koniecznością porównania danych pochodzących z bazy aptecznej z bazą zawierającą świadczenia zdrowotne, określenie pacjentów stosujących kwetiapinę oraz podanie ogólnej ich liczby i wartości refundacji leków było możliwe jedynie bez odniesienia do rozpoznania wg ICD-10.

Tabela 17. Zestawione wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających oceniane substancje czynne zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń–luty.

Substancja czynna	2014	2015	2016
Donepezyl	46963 zł	59518 zł	1509 zł
Kwetiapina	32503737 zł	36039526 zł	5390571 zł
Rywastygmina	10502 zł	9407 zł	850 zł
Suma	32 563 216,00 zł	36 110 466,00 zł	5 394 946,00 zł

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: donepezyl, kwetiapina i rywastygmina w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

Donepezyl: otępienie z ciałami Lewy'ego; otępienie w przebiegu choroby Parkinsona

Kwetiapina: zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

Rywastygmina: otępienie z ciałami Lewy'ego

Dodatkowe informacje:

Agencja przygotowywała już opracowanie dotyczące zasadności finansowania ocenianych substancji w przedmiotowych wskazaniach w 2014 roku: Donepezyl, rywastygmina i kwetiapina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego Raport Nr: AOTM-RK-434-21/2013, Warszawa, styczeń 2014 r.

Problem zdrowotny

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 nigrostrzałnej, nie są jednak tak wyraźne jak w chorobie Parkinsona.

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.

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.

Oceniana technologia medyczna

Donepezyl. Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholino w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Chlorowodorek donepezylu jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinoesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Rywastygmina. Organiczny związek chemiczny z grupy karbaminianów, jest inhibitorem acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy. Prawdopodobnie ułatwia neuroprzebieżność przez spowolnienie rozpadu acetylocholino uwalnianej przez nieuszkodzone cholinergiczne komórki nerwowe. Przez to może działać korzystnie w zaburzeniach czynności poznawczych towarzyszących chorobie Alzheimer'a.

Kwetiapina. Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit u człowieka, N-dealkilokwetiapina, działają na dużą grupę receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina oraz N-dealkilokwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów mózgowych serotoniny (5HT₂) oraz dla dopaminy (D₁ i D₂).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona – donepezyl, rywastygmina.

W przypadku otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona oceniano skuteczność leków zawierających następujące substancje czynne: donepezyl, rywastygmina. W ramach systematycznego przeglądu literatury obejmującego aktualizację poprzedniego opracowania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne literatury (Cummings 2016, Barcelon 2016, Stinton 2015). Odnaleziono również analizę kumulatywną wyników, Mori 2015, przeprowadzoną na podstawie badań randomizowanych II i III fazy przeprowadzonych przez zespół Ikeda-Mori w latach 2012–2015 dotyczącą wpływu donepezylu na częstość występowania u pacjentów pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych. Analizę Mori 2015 włączono do analizy bezpieczeństwa. Ponadto odnaleziono jedną publikację (Buckley 2015) oceniającą relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leków z grupy inhibitorów cholinoesterazy (do których należą donepezyl i kwetiapina) u pacjentów z demencją.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji leki z grupy inhibitorów cholinoesterazy mogą opóźnić wystąpienie objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Lewy'ego lub w przebiegu choroby Parkinsona. Terapia ta może opóźnić lub obniżyć zapotrzebowanie na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi.

Zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otępieniem – kwetiapina.

W ramach systematycznego przeglądu literatury obejmującego aktualizację poprzedniego opracowania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne literatury spełniające kryteria włączenia do analizy skuteczności

klinicznej (Tan 2015, Ma 2014) oraz 2 przeglądy systematyczne literatury oceniające bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny u pacjentów z otępieniem (El-Saifi 2016, Atti 2014). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badanie retrospektywne Maust 2015, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) u pacjentów z otępieniem, powyżej 65 roku życia, do którego włączono 90 786 pacjentów.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji obecne dowody nie wspierają wykorzystania kwetiapiny w terapii objawów demencji, przy jednoczesnym wskazaniu, że obecnie dostępne są inne, skuteczniejsze opcje terapeutyczne (np. rysperydon) oraz leki o niższym ryzyku stosowania.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W ramach aktualizacji przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących postępowania z pacjentami w przebiegu choroby Parkinsona, choroby Lewy'ego i innych odnaleziono wyłącznie dwie publikacje: NHS 2015 oraz Connolly 2014. NHS 2015 zaleca stosowanie rywastygminy oraz donepezylu w pierwszej linii leczenia psychozy oraz w drugiej linii leczenia apatii, agresji oraz pobudzenia i niepokoju o nasileniu umiarkowanym do silnego w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona. Kwetiapina zalecana jest w pierwszej linii leczenia agresji oraz pobudzenia i niepokoju o wysokim nasileniu oraz w drugiej linii leczenia psychozy w przebiegu choroby Lewy'ego oraz w przebiegu choroby Parkinsona. Publikacja Connolly 2014 zestawia interwencje rekomendowane w terapii niemotorycznych objawów choroby Parkinsona i zaleca kwetiapinę w terapii halucynacji w przebiegu choroby Parkinsona. Rekomendację wymieniają kwetiapinę, jako interwencję o możliwej skuteczności w terapii halucynacji. Poniżej przedstawiono również podsumowanie rekomendacji postępowania klinicznego odnalezionych w ramach poprzedniego raportu.

Podsumowując odnaleziono szereg silnych rekomendacji za stosowaniem donepezylu oraz rywastygminy w ocenianych wskazaniach, tj. otępienie w przebiegu choroby Lewy'ego oraz choroby Parkinsona. Rekomendacje dotyczące zastosowania kwetiapiny w zaburzeniach psychicznych u chorych z otępieniem są głównie pozytywne z ograniczeniami, kwetiapina zalecana jest wyłącznie u pacjentów z ciężkimi objawami oraz do krótkiego stosowania z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

6. Źródła

- ACP/AAP 2008** Qaseem A, Snow V. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):370-8.
- ALZH 2012** Sekcja Psychogeriatry i Choroby Alzheimerera Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego <http://www.alzh.pl/> [Dostęp w dniu 25.07.2012]
- APA 2007** Rabins PVAPA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56.
- Atti 2014** Atti A.R. 2014. A systematic review of metabolic side effects related to the use of antipsychotic drugs in dementia. *International Psychogeriatrics* 26:19-37.
- BAP 2011** O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2011 Aug;25(8):997-1019. Epub 2010 Nov 18.
- Barcelon 2016** Barcelon E. 2016. Meta-analysis: Donepezil in the treatment of cognitive impairment & dementia in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders Conference*: January.
- Barcikowska 2011** Barcikowska M. Otepienie w: [red.] A. Szczeklik „Choroby wewnętrzne”, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011. Choroba Huntingtona: U. Fiszer „Choroby układu pozapiramidowego” w: [red.] A. Szczeklik „Choroby wewnętrzne”, Medycyna Praktyczna
- Buckley 2015** Buckley J.S. 2015. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs and Aging* 32:453-467.
- Connolly 2014** Connolly B.S. 2014. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311:1670-1683.
- Cummings 2016** Cummings J. 2016. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 22:159-166.
- EFNS 2011** Gilhus N. E., Barnes M. P. and Brainin M. (2010) Late (Complicated) Parkinson's Disease, in *European Handbook of Neurological Management, Second Edition, Volume 1, Second Edition, Wiley-Blackwell, Oxford*, [za streszczeniem National Guidelines Clearinghouse]
- El-Saifi 2016** El-Saifi N. 2016. Quetiapine safety in older adults: A systematic literature review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 41:7-18.
- Emre 2003** Emre M. (2003) Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2(4):229-37.
- Gabryelewicz 2007** Gabryelewicz T. (2007) Zaburzenia zachowania oraz zaburzenia psychotyczne i afektywne w otępieniu. *Polski Przegląd Neurologiczny* 3(2):90-6.
- Igero 2006** Kotapka-Minc S, Szczudł K A. i in. Otepienie. W: *ozpnozawanie i leczenie otępień – Rekomendacje Interdyscyplinarnej Grupy Ekspertów Rozpoznawania i Leczenia Otępień (IGERO 2006)*. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006: 11-22.
- Ma 2014** Ma H. 2014. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Alzheimer's Disease* 42:915-937.
- Maust 2015** Maust D.T. 2015. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: Number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 72:438-445.
- Mori 2015** Mori E. 2015. Effects of donepezil on extrapyramidal symptoms in patients with dementia with Lewy bodies: A secondary pooled analysis of two randomized-controlled and two open-label long-term extension studies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 40:186-198.
- NCCCC 2006** Parkinson's Disease National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care NICE Clinical Guidelines, No. 35 National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2006.
- NHS 2015** Holmes C, Badrakalimuthu VR. 2015. Guidelines: Managing Behaviour Problems in Patients with Dementia Version: 3, NHS. Southern Health. SH CP 2
- NICE 2006** NICE clinical guideline 35, Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. Issue date: June 2006.
- Perez-Perez 2015** Pérez-Pérez J, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, i wsp. Head-to-Head Comparison of the Neuropsychiatric Effect of Dopamine Agonists in Parkinson's Disease: A Prospective, Cross-Sectional Study in Non-demented Patients. *Drugs Aging.* 2015 May;32(5):401-7.
- Podlewski 2010** J. K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska, *Leki współczesnej terapii*, wyd. XX, tom I, wyd. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010
- Rowland 2012** L. P. Rowland, *Neurologia Merritta*, wyd. Urban&Partner 2012, tom II
- RTRHC 2001** Tosi P. Regional Health Council. Dementia. Diagnosis and treatment. Milan (Italy): Regione Toscana, Consiglio Sanitario Regionale; 2011. 38 p. [131 references]
- Savica 2013** Savica R., Grossardt B.R., et al. (2013) Incidence of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *JAMA Neurology* 70(11):1396-1402.

-
- SIGN 2010** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 Jan. 61 p. (SIGN publication; no. 113)
- Stinton 2015** Stinton,C., I.McKeith, J.P.Taylor, L.Lafortune, E.Mioshi, E.Mak, V.Cambridge, J.Mason, A.Thomas, and J.T.O'Brien. 2015. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am. J. Psychiatry 172:731-742.
- Tan 2015** Tan,L. 2015. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drug treatment for dementia: A systematic review and meta-analysis. Alzheimer's Research and Therapy 7:no.
- UpToDate 2013** UpToDate (2013) Prognosis and treatment of dementia with Lewy bodies, dostęp 13.01.2014

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji – o tępienie z ciałami Lewy'ego

MEDLINE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
46	Search (((rivastigmine) OR Donepezil)) AND ((((((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) AND (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh])) Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/12/31	15
45	Search (((rivastigmine) OR Donepezil)) AND ((((((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) AND (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh]))	166
44	Search (rivastigmine) OR Donepezil	3924
43	Search Donepezil	3057
42	Search rivastigmine	1543
41	Search ((((((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) AND (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh]))	3587
40	Search (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias	159556
39	Search Amentias	159015
38	Search Amentia	159048
37	Search Dementias	159521
36	Search Dementia	159014
35	Search "Dementia"[Mesh]	130221
34	Search (((Lewy) AND Body)) OR "Lewy Body Disease"[Mesh]	4507
33	Search (Lewy) AND Body	4507
32	Search Body	1101112
31	Search Lewy	7982
30	Search "Lewy Body Disease"[Mesh]	2339

EMBASE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp diffuse Lewy body disease/	5200
2	Lewy.af.	12869
3	Body.af.	1236913
4	2 and 3	11332
5	1 or 4	11332
6	exp dementia/	252942
7	Dementia.af.	136267
8	Dementias.af.	6351
9	Amentia.af.	32
10	Amentias.af.	0
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	269887
12	5 and 11	8899
13	rivastigmine.af.	6107
14	Donepezil.af.	10226
15	13 or 14	12243
16	12 and 15	773
17	limit 16 to (english or polish)	684
18	limit 17 to yr="2014 -Current"	86

Cochrane 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Lewy Body Disease] explode all trees	53
2	Lewy and Body (Word variations have been searched)	275
3	1 or 2	275
4	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	4282
5	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	12773
6	4 or 5	13666
7	rivastigmine or Donepezil (Word variations have been searched)	1410
8	3 and 6 and 7 Publication Year from 2014 to 2016	15

7.2. Strategie wyszukiwania Agencji – ośpienie w przebiegu choroby Parkinsona

MEDLINE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
57	((((((((((Parkinson's OR Parkinson)) AND Disease)) OR Parkinsonism) OR ((Agitans) AND Paralysis))) OR "Parkinson Disease"[Mesh])) AND Donepezil) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/12/31	23
56	Search (((((((((Parkinson's OR Parkinson)) AND Disease)) OR Parkinsonism) OR ((Agitans) AND Paralysis))) OR "Parkinson Disease"[Mesh])) AND Donepezil) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)	159
55	Search (((((((((Parkinson's OR Parkinson)) AND Disease)) OR Parkinsonism) OR ((Agitans) AND Paralysis))) OR "Parkinson Disease"[Mesh])	93519
53	Search (Agitans) AND Paralysis	1157
52	Search Agitans	1164
51	Search Paralysis	98661
50	Search Parkinsonism	69268
49	Search (((Parkinson's OR Parkinson)) AND Disease)	85015
48	Search Disease	3602875
47	Search (Parkinson's) OR Parkinson	95587
46	Search Parkinson	71919
45	Search Parkinson's	86508
44	Search "Parkinson Disease"[Mesh]	51919
43	Search Donepezil	3057
40	Search (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias	159556
39	Search Amentias	159015
38	Search Amentia	159048
37	Search Dementias	159521
36	Search Dementia	159014
35	Search "Dementia"[Mesh]	130221

EMBASE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp dementia/	252942
2	Dementia.af.	136267
3	Dementias.af.	6351
4	Amentia.af.	32
5	Amentias.af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	269887
7	Donepezil.af.	10226
8	exp Parkinson disease/	105054
9	Parkinson's.af.	95467

ID	Kwerenda	Trafienia
10	Parkinson.af.	117157
11	9 or 10	133257
12	Disease.af.	5614540
13	11 and 12	125827
14	Parkinsonism.af.	25427
15	Paralysis.af.	72389
16	Agitans.af.	154
17	15 and 16	151
18	8 or 13 or 14 or 17	137768
19	6 and 7 and 18	1113
20	limit 19 to (english or polish)	1013
21	limit 20 to yr="2014 -Current"	139

Cochrane 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	4282
2	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	12773
3	1 or 2	13666
4	Donepezil (Word variations have been searched)	1039
5	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees	2544
6	Parkinson's or Parkinson (Word variations have been searched)	5226
7	Disease (Word variations have been searched)	245111
8	6 and 7	5011
9	Parkinsonism (Word variations have been searched)	1139
10	Paralysis and Agitans (Word variations have been searched)	5
11	5 or 8 or 9 or 10	5510
12	3 and 4 and 11 Publication Year from 2014 to 2016	12

7.3. Strategie wyszukiwania Agencji – zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem

MEDLINE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
55	Search (Search ((quetiapine) AND (((((Diagnosis) AND Psychiatric)) OR (((Disorder) OR Disorders)) AND ((Behavior) OR Mental))) OR "Mental Disorders"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)) Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/12/31	3
54	Search ((quetiapine) AND (((((Diagnosis) AND Psychiatric)) OR (((Disorder) OR Disorders)) AND ((Behavior) OR Mental))) OR "Mental Disorders"[Mesh])) AND (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias)	230
53	Search quetiapine	4062
52	Search (((Diagnosis) AND Psychiatric)) OR (((Disorder) OR Disorders)) AND ((Behavior) OR Mental)) OR "Mental Disorders"[Mesh]	1375887
51	Search (Diagnosis) AND Psychiatric	239249
50	Search Psychiatric	617404
49	Search Diagnosis	9293894
48	Search (((Disorder) OR Disorders)) AND ((Behavior) OR Mental)	696281
47	Search (Behavior) OR Mental	2178908
46	Search Behavior	1842110
45	Search Mental	474532
44	Search (Disorder) OR Disorders	4818559
43	Search Disorders	4608584

ID	Kwerenda	Trafienia
42	Search Disorder	3974252
41	Search "Mental Disorders"[Mesh]	1028919
40	Search (((("Dementia"[Mesh]) OR Dementia) OR Dementias) OR Amentia) OR Amentias	159556
39	Search Amentias	159015
38	Search Amentia	159048
37	Search Dementias	159521
36	Search Dementia	159014
35	Search "Dementia"[Mesh]	130221

EMBASE 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp dementia/	252942
2	Dementia.af.	136267
3	Dementias.af.	6351
4	Amentia.af.	32
5	Amentias.af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	269887
7	quetiapine.af.	18929
8	exp mental disease/	1460924
9	Disorder.af.	1123705
10	Disorders.af.	776015
11	9 or 10	1607871
12	Mental.af.	642331
13	Behavior.af.	1025279
14	12 or 13	1540508
15	11 and 14	385488
16	Diagnosis.af.	1852304
17	Psychiatric.af.	250304
18	16 and 17	53408
19	8 or 15 or 18	1529063
20	6 and 7 and 19	2166
21	limit 20 to (english or polish)	1985
22	limit 21 to yr="2014 -Current"	313

Cochrane 11.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Dementia] explode all trees	4282
2	Dementia or Dementias or Amentia or Amentias (Word variations have been searched)	12773
3	1 or 2	13666
4	MeSH descriptor: [Mental Disorders] explode all trees	49162
5	Disorder or Disorders (Word variations have been searched)	88158
6	Mental or Behavior (Word variations have been searched)	78153
7	5 and 6	26397
8	Diagnosis and Psychiatric (Word variations have been searched)	6890
9	4 or 7 or 8	60425
10	quetiapine (Word variations have been searched)	1333
11	3 and 9 and 10 Publication Year from 2014 to 2016	18

7.4. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Aarsland,D. 2016. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 22:January	Brak wyników skuteczności leczenia.
Belvederi,M.M. 2015. Second-Generation Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome: Systematic Review and Case Report Analysis. <i>Drugs in R and D</i> 15:45-62.	Brak wyników skuteczności leczenia.
Boot,B.P. 2015. Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies. <i>Alzheimer's Research and Therapy</i> 7:no.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Corbett,A. 2014. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. <i>BMJ (Online)</i> 349:g6420.	Niesystematyczny przegląd literatury.
DeMaagd,G. 845. Parkinson's disease and its management. Part 5: Part 5: Treatment of nonmotor complications. <i>P and T</i> 40:838-842.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Gomperts,S.N. 2016. Lewy body dementias: Dementia with lewy bodies and Parkinson disease dementia. <i>CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology</i> 22:435-463.	Niesystematyczny przegląd literatury.
Ikeda,M. 2015. Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. <i>Alzheimer's Research and Therapy</i> 7:no.	Publikacja opisana w przeglądzie systematycznym literatury włączonym do niniejszego opracowania.
Ikeda,M. 2016. Adequacy of Using Consensus Guidelines for Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies in Clinical Trials for Drug Development. <i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders</i> 41:55-67.	Ocena zasadności zastosowania wytycznych klinicznych w diagnostyce otępienia w przebiegu choroby Lewy'ego. Brak skuteczności leczenia.
Irukulla,P. 2015. Refractory bradycardia and hypotension induced by quetiapine overdose. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference:2015</i> .	Opis przypadku, włączono dowody skuteczności kwetiapiny o wyższej jakości.
Ishikawa,K.-I. 2014. Effects of donepezil dose escalation in Parkinson's patients with dementia receiving long-term donepezil treatment: An exploratory study. <i>Psychogeriatrics</i> 14:93-100.	Niewielkie badanie prospektywne, włączono dowody skuteczności donepezylu o wyższej jakości.
Kanaya,K. 2015. Differences in the effects of various dementia therapeutic drugs-comparison using ADAS-JCOG and SPECT. <i>Neurodegenerative Diseases Conference:March</i> .	Ocena skuteczności metod diagnostycznych, brak wyników skuteczności leczenia.
Lauretani,F., L.Galuppo, C.Costantino, A.Ticinesi, G.Ceda, L.Ruffini, A.Nardelli, and M.Maggio. 2016. Parkinson's disease (PD) with dementia and falls is improved by AChEI? A preliminary study report. <i>Aging Clin. Exp. Res.</i> 28:551-555.	Opis przypadku, włączono dowody skuteczności donepezylu o wyższej jakości.
Li,Y., S.Hai, Y.Zhou, and B.R.Dong. 2015. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. <i>Cochrane. Database. of Systematic. Reviews</i> .	Włączano populację niezgodną ze zleceniem.
Lin,Y.-T. 2015. Dosage and duration of antipsychotic treatment in demented outpatients with agitation or psychosis. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> 114:147-153	Analiza retrospektywna – włączono dowody skuteczności o wyższej jakości.
Manabe,Y. 2016. Increased dosage of donepezil for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies. <i>Psychogeriatrics</i> 16:202-208.	Publikacja włączona do przeglądu Cummings 2016.
Mori,E., M.Ikeda, R.Nagai, K.Matsuo, M.Nakagawa, and K.Kosaka. 2015. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: Results from an open-label extension of Phase III trial. <i>Alzheimer's research & therapy</i> 7.	Publikacja opisana w przeglądzie systematycznym literatury włączonym do niniejszego opracowania.
Oh,Y.-S. 2016. Prevalence and treatment pattern of Parkinson's disease dementia in Korea. <i>Geriatrics and Gerontology International</i> 16:230-236.	Analiza epidemiologiczna, brak wyników skuteczności leczenia.
Osborne,V. 2016. Utilisation of extended release quetiapine (Seroquel XLTM): Results from an observational cohort study in England. <i>European Psychiatry</i> 33:March.	Badania ocenia kwetiapinę – Seroquel XLTM, forma leku nierefundowana w Polsce.
Peterson,A. 2015. The effect of a cholinesterase inhibitor on balance in Parkinson's disease. <i>Neurology Conference:06</i> .	Oceniano wpływ donepezylu na zachowanie równowagi u pacjentów. Wskazanie niezgodne z wnioskowanym.
Raha,S. 2014. Role of rivastigmine in treatment of Parkinson's disease and Lewy body dementia. <i>Movement Disorders Conference: May</i> .	Analiza retrospektywna, włączono dowody skuteczności rywastygminy o wyższej jakości.
Soysal,P. 2015. Asymptomatic bradycardia due to rivastigmine and delirium in an elderly patient with Lewy Body Dementia. <i>European Geriatric Medicine Conference:September</i> .	Opis przypadku, włączono dowody skuteczności rywastygminy o wyższej jakości.
Szigeti,K. 2015. Exploring the role of donepezil in Dementia with Lewy Bodies. <i>Drugs of Today</i> 51:579-590.	Artykuł poglądowy, niesystematyczny przegląd literatury.
Ukai,K. 2015. Long-term efficacy of donepezil for relapse of visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies. <i>Psychogeriatrics</i> 15:133-137.	Seria przypadków, włączono dowody skuteczności donepezylu o wyższej jakości.

7.5. Dane NFZ w zakresie finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Tabela 18. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną donepezyl we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty.

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacjentów	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2014	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990770045	25	136	3749,52
2014	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	13	43	597,27
2014	F02.3	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	37	256	7109,12
2014	F02.3	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	26	134	2225,87
2014	F02.3	Cognezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657346	1	1	27,77
2014	F02.3	Cognezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657339	1	1	13,89
2014	F02.3	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	49	265	7359,05
2014	F02.3	Donecept, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990689781	22	68	1058,94
2014	F02.3	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	14	62	1683,03
2014	F02.3	Donectil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990683581	2	12	166,68
2014	F02.3	Donectil Odt, tabl.uleg. rozp. w j. ustnej, 0,01 g, 30 tabl., 5909990851492	4	16	451,09
2014	F02.3	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478	4	17	252,79
2014	F02.3	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	21	119	3304,63
2014	F02.3	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	15	62	861,18
2014	F02.3	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990814138	1	4	111,08
2014	F02.3	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990814077	1	1	13,89
2014	F02.3	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	4	15	416,55
2014	F02.3	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553	6	17	236,13
2014	F02.3	Doneprion, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990776900	1	12	333,24
2014	F02.3	Doneprion, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990776870	1	10	138,90
2014	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	24	124	3443,48
2014	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	15	31	430,59
2014	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	4	25	694,25
2014	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	5	7	97,23
2014	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	28	179	5083,06
2014	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	24	127	1826,16
2014	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990662203	12	52	1402,96
2014	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990662104	2	3	41,67
2014	F02.3	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	12	72	1999,44
2014	F02.3	Yasnal, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990993215	9	31	430,59
2014	F02.3	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990850204	7	42	1166,34
2014	F02.3	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990850075	3	17	236,13
2015	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990770045	33	160	4385,00
2015	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	12	30	414,39
2015	F02.3	Aricept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990752911	1	12	3711,77
2015	F02.3	Aricept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909997212135	1	1	274,12
2015	F02.3	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	39	282	8077,35
2015	F02.3	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	26	107	1488,93
2015	F02.3	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	51	287	7893,00
2015	F02.3	Donecept, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990689781	17	53	740,01
2015	F02.3	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	19	102	2763,34
2015	F02.3	Donectil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990683581	6	29	404,48
2015	F02.3	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 30 tabl., 5909990851492	4	22	614,28
2015	F02.3	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478	1	1	14,87

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacjentów	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2015	F02.3	Donepesan, tabl.powl., 0,01 g, 30 tabl., 5909991095246	1	2	38,58
2015	F02.3	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	43	182	4902,83
2015	F02.3	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	23	78	1080,99
2015	F02.3	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990814138	1	1	27,77
2015	F02.3	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	7	29	807,09
2015	F02.3	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553	5	12	166,46
2015	F02.3	Doneprion, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990776900	4	9	247,01
2015	F02.3	Doneprion, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990776870	4	5	68,71
2015	F02.3	Donestad, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990800308	1	1	14,39
2015	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	22	164	4589,66
2015	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	14	47	653,17
2015	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	9	42	1160,48
2015	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	8	18	252,67
2015	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	37	249	6991,34
2015	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	25	143	2032,22
2015	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990662203	9	42	1131,47
2015	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990662104	3	7	97,25
2015	F02.3	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	12	82	2285,73
2015	F02.3	Yasnal, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990993215	5	43	600,22
2015	F02.3	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990850204	5	44	1380,45
2015	F02.3	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990850075	2	15	207,63
2016	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990770045	5	11	297,44
2016	F02.3	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	1	1	13,52
2016	F02.3	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	5	9	243,36
2016	F02.3	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	4	7	94,64
2016	F02.3	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	7	14	378,56
2016	F02.3	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	2	4	108,16
2016	F02.3	Donectil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990683581	1	1	13,52
2016	F02.3	Donepesan, tabl.powl., 0,01 g, 30 tabl., 5909991095246	1	1	19,26
2016	F02.3	Donepesan, tabl.powl., 5 mg, 30 tabl., 5909991095109	1	1	11,51
2016	F02.3	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	7	11	291,28
2016	F02.3	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	4	10	163,20
2016	F02.3	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	1	3	81,12
2016	F02.3	Doneprion, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990776900	1	3	81,12
2016	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	7	16	432,64
2016	F02.3	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	1	1	13,52
2016	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	2	2	54,08
2016	F02.3	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	1	1	13,52
2016	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	8	17	511,92
2016	F02.3	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	6	12	162,24
2016	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990662203	1	2	49,78
2016	F02.3	Symepezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990662104	1	1	10,80
2016	F02.3	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	2	3	81,12
2016	F02.3	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990850204	1	2	54,08
2014	G31.8	Apo-Doperil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990770045	23	107	2949,99
2014	G31.8	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	12	37	513,93
2014	G31.8	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	28	169	5016,23
2014	G31.8	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	17	41	569,49
2014	G31.8	Cognezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657346	1	2	55,54

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacjentów	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2014	G31.8	Cognezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657339	1	1	31,95
2014	G31.8	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	27	112	3264,94
2014	G31.8	Donecept, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990689781	19	42	583,38
2014	G31.8	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	7	27	732,78
2014	G31.8	Donectil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990683581	2	5	69,45
2014	G31.8	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 30 tabl., 5909990851492	6	15	422,80
2014	G31.8	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478	6	6	89,22
2014	G31.8	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	29	146	4054,42
2014	G31.8	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	25	46	638,94
2014	G31.8	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990814138	2	5	138,85
2014	G31.8	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990814077	1	1	13,89
2014	G31.8	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	4	13	361,01
2014	G31.8	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553	3	10	138,90
2014	G31.8	Doneprion, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990776900	1	4	111,08
2014	G31.8	Donestad, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990800353	1	2	55,54
2014	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	14	59	1638,43
2014	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	7	11	152,79
2014	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	12	63	1749,51
2014	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	16	62	861,18
2014	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	16	95	2638,15
2014	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	9	32	444,48
2014	G31.8	Symepezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990662203	12	27	728,46
2014	G31.8	Symepezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990662104	2	3	41,67
2014	G31.8	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	10	35	971,95
2014	G31.8	Yasnal, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990993215	7	10	138,90
2014	G31.8	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990850204	2	10	277,70
2015	G31.8	Apo-Doperil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990770045	11	37	1014,60
2015	G31.8	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	6	12	169,18
2015	G31.8	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	29	168	4650,39
2015	G31.8	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	31	74	1035,33
2015	G31.8	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	33	186	5113,38
2015	G31.8	Donecept, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990689781	18	69	1078,88
2015	G31.8	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	7	24	649,88
2015	G31.8	Donectil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990683581	5	8	111,38
2015	G31.8	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 30 tabl., 5909990851492	1	3	83,72
2015	G31.8	Donectil Odt, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 30 tabl., 5909990851478	1	2	28,96
2015	G31.8	Donepesan, tabl.powl., 0,01 g, 30 tabl., 5909991095246	1	8	154,08
2015	G31.8	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	53	250	6732,56
2015	G31.8	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	38	99	1379,09
2015	G31.8	Donepezil Bluefish, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990814077	1	1	13,52
2015	G31.8	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	5	8	221,18
2015	G31.8	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990877553	7	36	502,86
2015	G31.8	Doneprion, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990776900	2	5	136,66
2015	G31.8	Doneprion, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990776870	3	7	95,75
2015	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	13	65	1828,05
2015	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	7	37	519,84
2015	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	20	75	2062,00
2015	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	35	111	1569,42
2015	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	22	97	2681,08

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacjentów	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2015	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	21	45	619,69
2015	G31.8	Symepezil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990662203	3	7	188,28
2015	G31.8	Symepezil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990662104	3	15	211,24
2015	G31.8	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	8	36	997,39
2015	G31.8	Yasnal, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990993215	5	7	97,12
2015	G31.8	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990850204	1	3	81,12
2015	G31.8	Yasnal Q-Tab, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990850075	3	10	142,40
2016	G31.8	Apo-Doperil, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990770038	1	2	27,04
2016	G31.8	Cogiton 10, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991024413	2	3	81,12
2016	G31.8	Cogiton 5, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991024314	3	3	40,56
2016	G31.8	Donecept, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990689873	1	2	54,08
2016	G31.8	Donecept, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990689781	1	1	13,52
2016	G31.8	Donectil, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990683666	2	2	54,08
2016	G31.8	Donepex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909991056018	5	9	238,32
2016	G31.8	Donepex, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909991055912	6	10	135,20
2016	G31.8	Donepezil Polfarmex, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990877669	1	3	81,12
2016	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990657360	4	5	135,20
2016	G31.8	Donesyn, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990657353	4	6	81,12
2016	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990726936	3	8	216,32
2016	G31.8	Pamigen, tabl.powl., 5 mg, 28 tabl., 5909990726929	5	11	148,72
2016	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 0,01 g, 28 tabl., 5909990798940	2	5	135,20
2016	G31.8	Ricordo, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990798933	3	3	40,56
2016	G31.8	Yasnal, tabl.powl., 0,01 g, 28 tabl., 5909990993314	1	1	27,04

Tabela 19. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną kwetiapina w ocenianach wskazaniach zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmujące miesiące styczeń-luty.

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 100 tabl.	4 468	16 328,30	291 198,39
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 10 tabl. (blister)	4	23	296,76
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 100 tabl.	619	1 732,90	139 049,77
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 30 tabl.	569	1 931,00	42 228,28
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	983	3 387,80	159 111,70
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 100 tabl.	470	2 104,80	340 169,46
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 30 tabl.	354	1 834,00	86 411,76
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1	1	95,79
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	746	3 232,00	313 260,33
2014	Ketipinor, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	319	1 180,00	171 528,54
2014	Apotiapina, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 321	7 288,00	22 926,82
2014	Apotiapina, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 012	4 686,00	219 015,41
2014	Apotiapina, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 261	6 298,00	608 710,42
2014	Bonogren, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 732	12 436,00	41 316,92
2014	Bonogren, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	731	3 104,00	145 612,44
2014	Bonogren, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	762	4 064,00	394 033,71
2014	Bonogren, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	876	4 646,00	671 352,74
2014	Etiagen, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	344	2 000,00	6 978,62
2014	Etiagen, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	687	2 553,00	119 481,83
2014	Etiagen, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 232	6 396,00	615 526,63
2014	Kefrenex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 475	10 066,00	31 642,02

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2014	Kefrenex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	865	3 347,00	156 821,12
2014	Kefrenex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 415	8 501,00	824 700,45
2014	Kefrenex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	1 029	5 873,00	847 431,37
2014	Ketilept 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	5 551	23 888,00	1 116 003,71
2014	Ketilept 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	4 633	27 293,50	2 616 721,26
2014	Ketilept 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	5 525	40 740,00	130 320,04
2014	Ketilept 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	2 081	9 257,50	1 291 984,96
2014	Ketrel, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl. (pojem.)	51 515	376 906,00	1 309 582,14
2014	Ketrel, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl. (pojem.)	14 166	69 822,00	3 281 386,84
2014	Ketrel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl. (pojem.)	7 650	49 864,00	4 834 547,15
2014	Kventiax 100, tabl.powl., 0,1 g, 30 tabl.	1	1	46,3
2014	Kventiax 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 259	5 636,00	264 920,48
2014	Kventiax 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	930	5 493,00	533 175,57
2014	Kventiax 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	6 238	44 413,00	140 563,11
2014	Kventiax 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	374	1 646,00	239 288,48
2014	Kwetaplex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	12 909	101 283,00	324 916,32
2014	Kwetaplex, tabl.powl., 0,15 g, 60 tabl.	755	3 420,00	245 984,84
2014	Kwetaplex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	5 823	24 778,00	1 161 812,59
2014	Kwetaplex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	5 147	28 744,50	2 783 011,41
2014	Kwetaplex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	2 514	11 877,00	1 724 868,06
2014	Kwetaplex Xr, tabl.o przedl.uwaln., 0,05 g, 30 tabl.	5	13	297,26
2014	Kwetaplex Xr, tabl.o przedl.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	743	1 145,00	101 920,50
2014	Kwetaplex Xr, tabl.o przedl.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	617	955	123 430,31
2014	Kwetaplex Xr, tabl.o przedl.uwaln., 0,4 g, 60 tabl.	368	557	94 274,44
2014	Kwetax, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	9	14	46,06
2014	Kwetax, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	47	91	4 392,98
2014	Kwetax, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	32	64	6 435,84
2014	Kwetax, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	12	21	3 167,64
2014	Pinexet 100 Mg, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 474	6 356,00	297 856,33
2014	Pinexet 200 Mg, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 683	9 202,00	891 322,52
2014	Pinexet 25 Mg, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	3 857	29 903,00	94 013,77
2014	Pinexet 300 Mg, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	952	4 137,00	600 150,91
2014	Poetra, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	17	25	80,99
2014	Poetra, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	23	68	3 380,78
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 691	12 520,00	39 874,72
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,15 g, 30 tabl.	4	5	175,37
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,15 g, 60 tabl.	5	6	441,33
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	291	1 444,00	67 987,92
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,1 g, 90 tabl.	35	51	3 777,23
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	190	1 182,00	114 735,53
2014	Quentapil, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	88	379	55 230,99
2014	Seroquel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	3	5	895,55
2014	Setinin, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	12	55	650,62
2014	Setinin, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	729	2 419,50	113 148,83
2014	Setinin, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	891	4 081,70	396 469,50
2014	Setinin, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	719	4 043,00	584 335,34
2014	Symquel, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	11	30	163,01
2014	Symquel, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	12	18	869,14
2014	Symquel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	43	158	15 354,79

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2014	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 60 tabl.	417	960	20 706,36
2014	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	1 499	4 190,50	604 717,10
2014	Vorta, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	629	3 638,00	11 353,34
2014	Vorta, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	9	15	725,94
2014	Vorta, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	9	34	3 319,09
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 100 tabl.	6 152	23 994,70	408 474,09
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 100 tabl.	709	1 953,80	150 997,01
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 30 tabl.	472	1 537,00	32 233,78
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	939	3 297,30	148 759,43
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 100 tabl.	426	1 773,20	275 877,21
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 30 tabl.	244	1 133,00	50 956,29
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	626	2 903,00	270 418,99
2015	Ketipinor, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	339	1 219,00	171 089,56
2015	Apotiapina, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 783	9 970,00	29 271,37
2015	Apotiapina, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	828	3 653,50	165 151,89
2015	Apotiapina, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 136	6 343,00	594 910,65
2015	Bonogren, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 972	14 438,00	43 437,51
2015	Bonogren, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	675	3 253,00	146 524,48
2015	Bonogren, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	688	3 994,00	372 862,99
2015	Bonogren, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	988	6 022,00	843 878,60
2015	Etiagen, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	566	3 701,00	12 226,42
2015	Etiagen, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	856	3 451,00	155 351,53
2015	Etiagen, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 683	8 362,00	772 101,06
2015	Kefrenex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 685	12 431,00	36 490,80
2015	Kefrenex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	629	2 549,00	115 133,36
2015	Kefrenex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 107	7 556,00	698 677,60
2015	Kefrenex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	944	5 716,50	800 038,31
2015	Ketilept 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	5 424	24 315,00	1 093 754,51
2015	Ketilept 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	3 964	24 583,50	2 283 604,02
2015	Ketilept 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	6 269	47 705,00	141 290,90
2015	Ketilept 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	1 851	8 879,00	1 218 812,39
2015	Ketrel, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl. (pojem.)	62 785	452 865,00	1 464 191,44
2015	Ketrel, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl. (pojem.)	14 018	68 447,50	3 091 822,29
2015	Ketrel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl. (pojem.)	6 584	44 586,00	4 159 099,26
2015	Kventiax 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 106	5 067,80	228 343,94
2015	Kventiax 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	703	4 132,50	385 779,50
2015	Kventiax 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	8 129	53 259,00	154 498,93
2015	Kventiax 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	310	1 495,00	209 076,68
2015	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,15 g, 60 tabl.	650	1 189,00	78 651,87
2015	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	365	867	76 804,60
2015	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	452	1 077,00	138 557,12
2015	Kwetaplex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	16 152	119 636,80	357 793,44
2015	Kwetaplex, tabl.powl., 0,15 g, 60 tabl.	612	2 565,50	177 842,49
2015	Kwetaplex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	6 019	25 159,50	1 133 585,54
2015	Kwetaplex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	4 717	25 100,50	2 344 212,10
2015	Kwetaplex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	2 349	10 555,00	1 477 050,87
2015	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 30 tabl.	53	330	7 718,54
2015	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	4 997	15 183,00	1 348 606,48
2015	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	3 848	12 912,00	1 665 413,30

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2015	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,4 g, 60 tabl.	2 239	7 932,00	1 340 547,09
2015	Pinexet 100 Mg, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 500	6 749,00	303 098,12
2015	Pinexet 200 Mg, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 544	9 025,00	839 497,71
2015	Pinexet 25 Mg, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	4 999	39 157,00	114 000,84
2015	Pinexet 300 Mg, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	952	4 879,00	678 579,73
2015	Poetra, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1	50	14 725,00
2015	Quentapil, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 935	13 613,00	39 755,32
2015	Quentapil, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	160	779	35 593,30
2015	Quentapil, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	90	616,5	57 660,75
2015	Quentapil, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	34	139	19 544,62
2015	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	73	317	837,02
2015	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	54	116,5	4 839,41
2015	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	34	148	12 109,36
2015	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	10	34	4 029,34
2015	Quetiapin Neuropharma, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	381	1 447,00	4 115,33
2015	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	48	129	5 682,57
2015	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	55	139	12 564,87
2015	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	15	28	3 763,39
2015	Setinin, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	5	33	432,86
2015	Setinin, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	868	3 067,50	137 785,99
2015	Setinin, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 070	6 078,00	562 227,03
2015	Setinin, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	890	5 095,00	707 450,07
2015	Symquel, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1	1	71,14
2015	Symquel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	25	52	4 895,47
2015	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 60 tabl.	629	1 590,00	32 645,68
2015	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	2 857	12 170,00	1 569 428,66
2015	Vorta, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	237	761	2 271,99
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 100 tabl.	2 484	4 295,10	66 841,32
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 10 tabl. (blister)	1	3	39,57
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1	2	79,54
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 100 tabl.	273	397,3	28 237,58
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 30 tabl.	127	274	5 249,30
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	273	454	18 858,13
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 100 tabl.	141	267	38 189,01
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 30 tabl.	63	143	5 907,33
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	200	408	35 010,48
2016	Ketipinor, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	122	187	24 084,51
2016	Apotiapina, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	612	1 969,00	4 939,16
2016	Apotiapina, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	225	436	18 050,37
2016	Apotiapina, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	288	701	60 171,29
2016	Bonogren, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	728	2 415,00	6 118,70
2016	Bonogren, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	233	459	18 997,69
2016	Bonogren, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	234	506	43 430,41
2016	Bonogren, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	243	651	83 796,72
2016	Etiagen, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	207	856	2 349,61
2016	Etiagen, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	259	518	21 416,78
2016	Etiagen, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	377	919	78 859,39
2016	Kefrenex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	516	1 692,00	4 125,37
2016	Kefrenex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	172	346	14 356,96

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2016	Kefrenex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	406	1 539,00	132 103,79
2016	Kefrenex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	198	625	80 450,00
2016	Ketilept 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	1 925	3 722,50	153 948,42
2016	Ketilept 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 602	3 647,00	312 972,19
2016	Ketilept 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	2 286	8 127,00	20 113,52
2016	Ketilept 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	699	1 242,00	159 887,78
2016	Ketrel, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl. (pojem.)	27 171	84 207,00	221 612,34
2016	Ketrel, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl. (pojem.)	5 762	11 119,50	461 167,48
2016	Ketrel, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl. (pojem.)	3 041	6 717,00	576 706,62
2016	Kvelux Sr (Quetiapine Pharmathen), tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 30 tabl.	49	120	962,32
2016	Kvelux Sr (Quetiapine Pharmathen), tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	19	22	1 887,82
2016	Kvelux Sr (Quetiapine Pharmathen), tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	19	25	3 184,00
2016	Kvelux Sr (Quetiapine Pharmathen), tabl.o przedł.uwaln., 0,4 g, 60 tabl.	8	11	1 836,67
2016	Kventiax 100, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	428	798	33 010,85
2016	Kventiax 200, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	234	532	45 650,92
2016	Kventiax 25, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	2 749	9 511,00	23 249,60
2016	Kventiax 300, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	120	210	27 031,20
2016	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,15 g, 60 tabl.	380	511	32 491,84
2016	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	210	345	29 604,45
2016	Kventiax Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	285	458	58 875,90
2016	Kwetaplex, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	6 082	21 154,00	53 043,44
2016	Kwetaplex, tabl.powl., 0,15 g, 60 tabl.	226	399	25 426,59
2016	Kwetaplex, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	2 108	3 991,00	165 118,35
2016	Kwetaplex, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	1 640	3 538,00	303 625,94
2016	Kwetaplex, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	798	1 423,00	183 205,38
2016	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 30 tabl.	26	71	1 685,88
2016	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl.	1 750	2 864,00	245 807,92
2016	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	1 701	2 776,50	357 415,08
2016	Kwetaplex Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,4 g, 60 tabl.	1 124	1 737,00	293 205,60
2016	Pinexet 100 Mg, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	573	1 137,00	46 969,47
2016	Pinexet 200 Mg, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	554	1 246,00	106 919,26
2016	Pinexet 25 Mg, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1 775	6 552,00	16 174,80
2016	Pinexet 300 Mg, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	326	736	94 754,06
2016	Pinexet Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 60 tabl. (blister)	29	52	990,6
2016	Pinexet Sr, tabl.o przedł.uwaln., 0,2 g, 60 tabl. (blister)	17	43	3 689,83
2016	Quentapil, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	518	1 777,00	4 410,52
2016	Quentapil, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	43	76	3 162,30
2016	Quentapil, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	23	52,5	4 505,03
2016	Quentapil, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	4	8	1 029,76
2016	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	145	506	1 198,32
2016	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	64	119,5	4 936,54
2016	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	48	130	10 636,60
2016	Quetiapine Accord, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	19	35	4 147,85
2016	Quetiapin Neuropharma, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	117	324	859,64
2016	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	16	28	1 156,67
2016	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	16	62	5 320,22
2016	Quetiapin Neuropharma (Kwetiapina Neuropharma), tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	2	2	257,44
2016	Setinin, tabl.powl., 0,025 g, 30 tabl.	1	2	25,42
2016	Setinin, tabl.powl., 0,1 g, 60 tabl.	194	363	14 995,53

Rok	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Liczba pacjentów	Ilość wydanego leku	Wartość refundacji leku
2016	Setinin, tabl.powl., 0,2 g, 60 tabl.	293	840	72 080,40
2016	Setinin, tabl.powl., 0,3 g, 60 tabl.	348	1 303,00	167 722,16
2016	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,05 g, 60 tabl.	275	532	10 141,43
2016	Symquel Xr, tabl.o przedł.uwaln., 0,3 g, 60 tabl.	993	1 790,00	230 096,20

Tabela 20. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną rywastygmina we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty.

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacj.	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2014	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 sasz., 5909991078386	3	3	32,43
2014	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 sasz., 5909991078454	6	24	535,68
2014	G31.8	Exelon, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990781119	1	2	261,58
2014	G31.8	Exelon, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990781218	1	1	6,94
2014	G31.8	Exelon, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990781423	1	5	138,85
2014	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 0,0133 g/24h (27 mg), 30 sasz., 5909991032609	2	3	93,72
2014	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h (9 mg), 30 sasz., 5909990066704	6	10	108,1
2014	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h (18 mg), 30 sasz., 5909990066766	8	30	669,6
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990700646	5	55	190,85
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990700684	8	29	201,26
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990700707	6	28	388,92
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990700738	2	9	93,78
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990700752	1	3	62,46
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990700790	4	33	458,37
2014	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990700844	3	5	138,85
2014	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 1,5 mg, 28 tabl., 5909990700660	1	2	6,94
2014	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 3 mg, 28 tabl., 5909990700691	1	1	6,94
2014	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 6 mg, 28 tabl., 5909990700806	1	2	27,78
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990782048	5	25	86,75
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 56 kaps., 5909990782055	4	16	111,04
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990782079	3	18	124,92
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990782086	2	7	97,23
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990782147	1	22	229,24
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990782154	1	1	20,82
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990782178	1	1	13,89
2014	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990782185	1	10	277,7
2014	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990816255	14	46	638,94
2014	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990816262	3	8	83,36
2014	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990816279	7	26	541,32
2014	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990816286	6	23	319,47
2014	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990816293	6	46	1 277,42
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990886258	4	26	90,22
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990886296	2	13	90,22
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990886302	4	10	138,9
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990886364	2	4	41,68
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990886371	2	4	83,28
2014	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990886425	1	3	83,31
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990803156	1	2	6,94
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990803545	1	2	13,88
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990803781	1	6	62,52

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacj.	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990803804	2	4	83,28
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990804085	2	8	111,12
2014	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990804108	4	18	499,86
2014	G31.8	Rivastigmine Teva, rozt.doust., 2 mg/ml, 120 ml (buta ka), 5909990764143	3	8	158,72
2014	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990866304	2	9	62,46
2014	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990866366	3	10	138,9
2014	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990866427	1	6	124,92
2014	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990866458	2	7	97,23
2014	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990866472	4	25	694,25
2014	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990778898	3	5	17,35
2014	G31.8	Rywastygmina Apotex, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991067632	3	6	133,92
2014	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990808199	3	9	31,23
2014	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990808397	5	68	471,92
2014	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990808427	1	2	20,84
2015	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 sas., 5909991078386	14	21	229,56
2015	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 sas., 5909991078454	9	21	462,3
2015	G31.8	Exelon, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990781119	1	2	257,45
2015	G31.8	Exelon, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990781218	1	4	534,81
2015	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h (9 mg), 30 sas., 5909990066704	8	13	140,93
2015	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h (18 mg), 30 sas., 5909990066766	2	16	358,44
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990700646	9	25	87,33
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990700684	6	23	162,02
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990700707	11	31	431,04
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990700738	3	14	148
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990700752	3	8	162,24
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990700790	2	18	253,41
2015	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990700844	3	5	139,41
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 1,5 mg, 28 tabl., 5909990700660	3	6	21,34
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 3 mg, 28 tabl., 5909990700691	1	5	34,7
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 3 mg, 56 tabl., 5909990700721	4	7	94,64
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 4,5 mg, 28 tabl., 5909990700745	4	25	263,07
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 4,5 mg, 56 tabl., 5909990700769	3	6	127,46
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 6 mg, 28 tabl., 5909990700806	3	18	247,45
2015	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 6 mg, 56 tabl., 5909990700851	3	6	165,44
2015	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990782048	2	10	34,9
2015	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 56 kaps., 5909990782055	1	1	6,94
2015	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990782079	1	6	41,44
2015	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990782086	2	9	125,27
2015	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990782185	1	1	27,04
2015	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990816255	14	63	874,21
2015	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990816262	4	7	74,23
2015	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990816279	8	29	607,7
2015	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990816286	1	2	28,28
2015	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990816293	3	17	476,52
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990886258	9	52	181,27
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990886296	1	2	14,4
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990886302	3	23	321,38
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990886364	3	8	82,24

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacj.	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990886371	3	4	83,51
2015	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990886425	2	6	172,68
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990803156	1	1	3,6
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990803545	4	11	78,76
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990803569	1	5	68,34
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990803781	5	16	164,94
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990803804	2	4	82,97
2015	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990804108	2	7	198,43
2015	G31.8	Rivastigmine Teva, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078232	4	8	84,16
2015	G31.8	Rivastigmine Teva, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078263	2	4	89,72
2015	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990866304	2	4	27,04
2015	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990866458	1	4	55,56
2015	G31.8	Rivastigmin Neuropharma (Rywastygmina-Neuraxpharm), kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990982981	5	15	52,12
2015	G31.8	Rivastigmin Neuropharma (Rywastygmina-Neuraxpharm), kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990983322	1	2	42,41
2015	G31.8	Rivastigmin Neuropharma (Rywastygmina-Neuraxpharm), kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990983179	1	2	27,04
2015	G31.8	Rivastigmin Neuropharma (Rywastygmina-Neuraxpharm), kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990983544	1	2	54,08
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990778898	5	18	62,47
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990778935	2	3	20,28
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990778942	4	8	109,03
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990778966	1	2	20,84
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990778973	1	1	20,28
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990778997	1	2	27,04
2015	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990779000	1	2	54,08
2015	G31.8	Rywastygmina Apotex, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991067595	1	3	31,56
2015	G31.8	Rywastygmina Apotex, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991067632	1	2	43,46
2015	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990808199	2	5	16,99
2015	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990808397	2	33	228,84
2015	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990808427	2	20	212,47
2015	G31.8	Symelon, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990808441	1	4	57,56
2016	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991078386	1	1	10,52
2016	G31.8	Evertas, syst.transderm.,plast., 9,5 mg/24h, 30 szt., 5909991078454	3	5	108,65
2016	G31.8	Exelon, syst.transderm.,plast., 0,0133 g/24h (27 mg), 30 szt., 5909991032609	1	1	30,42
2016	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990700646	1	1	3,38
2016	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990700684	1	2	13,52
2016	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 4,5 mg, 28 kaps., 5909990700738	1	4	40,56
2016	G31.8	Nimvastid, kaps.twarde, 6 mg, 28 kaps., 5909990700790	1	1	13,52
2016	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 1,5 mg, 28 tabl., 5909990700660	1	3	10,14
2016	G31.8	Nimvastid, tabl.uleg.rozp.w j.ustnej, 6 mg, 28 tabl., 5909990700806	1	2	27,04
2016	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990782048	1	2	6,76
2016	G31.8	Ristidic, kaps.twarde, 1,5 mg, 56 kaps., 5909990782055	1	1	6,76
2016	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990816255	2	2	27,04
2016	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990816279	2	5	101,4
2016	G31.8	Rivaldo, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990816293	3	7	189,28
2016	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990886258	1	1	3,38
2016	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990886296	1	3	20,28

Rok	ICD - 10	Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie, EAN	Liczba pacj.	Ilość wyd. leku	Wartość refundacji
2016	G31.8	Rivastigmine Actavis, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990886302	1	2	27,04
2016	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 3 mg, 56 kaps., 5909990803569	1	5	67,60
2016	G31.8	Rivastigmine Mylan, kaps.twarde, 4,5 mg, 56 kaps., 5909990803804	1	2	40,56
2016	G31.8	Rivastigmine Teva Pharma, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990866304	1	2	13,52
2016	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 1,5 mg, 28 kaps., 5909990778898	4	5	16,90
2016	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 3 mg, 28 kaps., 5909990778935	1	1	6,76
2016	G31.8	Rivastigmin Orion, kaps.twarde, 6 mg, 56 kaps., 5909990779000	1	2	54,08
2016	G31.8	Rywastygmina Apotex, syst.transderm.,plast., 4,6 mg/24h, 30 szt., 5909991067595	1	1	10,52