



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Latuda (lurasidone)
we wskazaniu: schizofrenia

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.2.2018

Data ukończenia: 9 marca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AE	Adverse Effects
AES	American Epilepsy Society
AMI	amisulpryd
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARI	aripiprazol
ASE	asenapina
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAP	British Association for Psychopharmacology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CLO	klozapina
CPZ	chlorpromazyna
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EBM	Evidence Based Medicine
ECPE	Expert Comitee on Pediatric Epilepsy
EEG	elektroencefalografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCP	zasady dobrej praktyki klinicznej
HAL	haloperidol
HAS	Haute Autorité de Santé
ILO	iloperidon
JAZMP	Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
LPIIG	leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
LPP	leki przeciwpsychotyczne
LUR	lurazydon
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMS	złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OLA	olanzapina

OPP	objawy pozapiramidowe
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAL	paliperidon
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QUE	kwetiapina
QXR	kwetiapina XR
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk
RDTC	Regional Drug and Therapeutics Centre
RIS	risperidon
RR	ryzyko względne
RUF	rufinamid
SER	sertindol
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	standaryzowana średnia różnic
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2017 r., poz. 1844)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WFSBP	World Federation of the Societies of Biological Psychiatry
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WPA	World Psychiatric Association
ZIP	zyprazydon
ZN	Zorginstituut Nederland
ZOT	zotepina

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Technologia oceniana – opis	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	13
5. Opinie ekspertów klinicznych	15
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
8. Alternatywne technologie medyczne	27
9. Wskazanie dowodów naukowych	28
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	28
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
9.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR	38
9.4. Ograniczenia badań i analizy	38
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 39	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	39
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	39
11. Kluczowe informacje i wnioski	43
12. Źródła	47
13. Załączniki	49
13.1. <i>Strategie wyszukiwania publikacji</i>	<i>49</i>
Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	50
13.2. <i>Refundowane technologie alternatywne</i>	<i>51</i>

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	12.01.2018
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.185.2018.AP

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Latuda, lurasidone, tabletki powlekane á 74 mg, sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211).

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)

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

Analizowane technologie medyczne:

- Latuda, lurasidone, tabletki powlekane á 74 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- schizofrenia
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.01.2018 r., znak PLD.46434.185.2018.AP (data wpływu do AOTMiT: 12.01.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda zawierającego substancję czynną lurazydon, we wskazaniu: schizofrenia.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

Źródło: Meder 2004, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Etiologia i patogeneza

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne nie są jednoznacznie określone. Wśród czynników środowiskowych wymienia się:

- czynniki fizyczne,
- czynniki psychologiczne,
- czynniki społeczne.

Za genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii przemawia znacznie zwiększone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych. Obecnie wiadomo, że nie jest to na pewno dziedziczenie jednogenowe. Za najbardziej prawdopodobny uważa się związek schizofrenii z genem COMPT (gen katecholo-O-metylotransferazy). Udowodniono również asocjację z genami neuroreguliny 1, dysbindyny, dehydrogenazy prolinowej, D-amionooksydazy, genem regulatorowym białka G i genem G 72. Istnieje również kilka poważnych hipotez rozwoju schizofrenii związanych z substancjami chemicznymi obecnymi w mózgu, takimi jak dopamina, serotonina, glutaminian, asparaginian czy fosfolipidy. Powstała również neurorozwojowa hipoteza schizofrenii, która wyjaśnia powiązanie schizofrenii z problemami okołoporodowymi.

Źródło: Wright 2008, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Rozpoznanie

Według klasyfikacji ICD-10 kryteria diagnostyczne schizofrenii (ICD-10: F20) są następujące:

- Co najmniej jeden z zespołów wymienionych w punkcie 1, lub co najmniej dwa z objawów wymienionych w punkcie 2 – jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu psychiatrycznego, który utrzymuje się co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)
 1. a. echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli
 - b. urojenia oddziaływania, wpływu, owładnięcia
 - c. omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3 os. lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała
 - d. utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo)
 - 2. a. utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc i towarzyszą im urojenia
 - b. neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia
 - c. zachowania katatoniczne
 - d. objawy ubytkowe
- W diagnostyce schizofrenii należy wykluczyć stan maniackalny, depresyjny oraz wykluczyć związek zaburzenia z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej.

Źródło: Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Istnieje wiele cech klinicznych schizofrenii, jednak występowanie równocześnie więcej niż kilku objawów jest rzadko spotykane. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy

oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne (ubytkowe), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania.

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

- Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii bez objawów rezydualnych - występuje w 22% przypadków,
- Nawracające epizody bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami – w 35% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze nie postępującym pomiędzy epizodami - w 8% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami - w 35% przypadków.

Schizofrenia często współwystępuje z chorobami somatycznymi oraz innymi zaburzeniami psychicznymi. Pacjenci psychiatryczni częściej niż przedstawiciele populacji ogólnej chorują na schorzenia układu oddechowego – przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP), niedoczynność tarczycy oraz zapalenie wątroby typu C. Duża część pacjentów cierpiących z powodu tej psychozy jest uzależniona od alkoholu, nikotyny lub kanabinoidów. Wiele danych wskazuje na współwystępowanie schizofrenii oraz cukrzycy i zespołu metabolicznego.

Około 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią doświadcza tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część pozostaje pod opieką instytucji i cierpi na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umra przedwcześnie popełniając samobójstwo.

Źródło: Meder 2004, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (Kiejna 2014) – 30 (Biała Księga 2011) na 100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Schizofrenia pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej. Nowoczesna farmakoterapia wraz z podejściem rehabilitacyjnym umożliwiają obecnie wywieranie korzystnego wpływu na przebieg naturalny procesu chorobowego redukując częstość nawrotów, ograniczając ryzyko nasilania się stygmatyzujących objawów ubytkowych oraz minimalizując konsekwencje somatyczne chorób współwystępujących. Wysoki udział kosztów społecznych związanych ze schizofrenią odnosi się zarówno do kosztów bezpośrednich, ale przede wszystkim do kosztów pośrednich. Ważnym elementem tych kosztów jest ograniczenie produktywności chorych poprzez utratę pracy. Prawidłowa opieka nad chorym ze schizofrenią obok typowo medycznych działań powinno skupić się także na podtrzymywaniu pacjenta w rolach społecznych od momentu rozpoznania, m.in. poprzez umożliwienie dalszej edukacji i utrzymanie się na rynku pracy.

Źródło: Meder 2004, Biała Księga 2011, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Leczenie

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymującego zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup:

- leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperidol,
- leki drugiej generacji (atypowe), w tym olanzapina, kwetiapina, rysperydon, amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, zyprazydon, sertindol i lurasidon.

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi jest fakt, iż są one skojarzone z rzadszym występowaniem działań niepożądanych. Ponadto leki atypowe mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych.

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych. Iniekcje o szybkim działaniu stosowane są u pacjentów, którzy są w stanie

pobudzenia lub nie wyrażają zgody na stosowanie leków doustnych. Iniekcje o przedłużonym działaniu (depot) zaleca się u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

Uzupełnieniem leczenia przeciwpsychotycznego w przypadku pacjentów z pobudzeniem lub z objawami lęku może być zastosowanie benzodiazepin, a u pacjentów z komponentem afektywnym – litu. Chorzy na schizofrenię, u których zaobserwowano depresję postschizofreniczną powinni być leczeni przeciwdepresyjnie (w tym terapią elektrowstrząsową).

Pacjent z przypisanym skutecznym leczeniem podtrzymującym może zostać wypisany ze szpitala i rozpocząć terapię pozafarmakologiczną, czyli: psychoedukację, psychoterapię czy działania społeczne.

Źródło: Wright 2008, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji. W dwóch opiniach wykorzystanych w niniejszym opracowaniu eksperci nie oszacowali populacji docelowej, w której wnioskowana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego.

Pewnym zawężeniem populacji jest ograniczenie jej do drugiej bądź dalszych linii leczenia. Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii dr hab. n. med. Roberta Pudło „ (...) stosowanie w ramach importu docelowego winno mieć miejsce po wyczerpaniu opcji terapeutycznych dostępnych w trybie zwykłym, tj. w przypadku nietolerancji, braku skuteczności leków refundowanych w Polsce.” Również drugi ekspert kliniczny – dr n. med. Wojciech Datka wskazał, że „lek powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu, w wybranych populacjach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii”.

Wg danych NFZ otrzymanych pismem znak pismo znak DGL.036.4.2018 2018.7070.MB z dnia 31.01.2018 r. liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) w poszczególnych latach wyniosła: 2015 r. – 189 631, 2016 r. - 188 268, 2017 - 178 642. U ponad trzech czwartych pacjentów z tej grupy zrefundowano przynajmniej jeden lek przeciwpsychotyczny II generacji (amisulpryd – AMI, aripiprazol – ARI, kłozapina – CLO, kwetiapina – QUE, olanzapina – OLA, risperidon – RIS, sertindol – SER lub zyprazydon – ZIP). Brak jest informacji odnośnie liczby pacjentów, u których wykorzystano wszystkie możliwe refundowane opcje terapeutyczne. Dane NFZ za lata 2015-2017 wskazują, że wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne II generacji przy terapii tylko jednym lekiem w perspektywie rocznej pozostaje ok. 60% pacjentów, a liczba pacjentów, u których zrefundowano trzy i więcej leków spośród tej grupy w perspektywie rocznej wynosi od 11,5 tys. do blisko 14 tys. (od ok. 8% do ok. 10%).

Tabela 1. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) w latach 2015-2017 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	Rok	2015	2016	2017
Ogółem		189 631	188 268	178 642
u których zrefundowano przynajmniej jeden lek lub więcej spośród AMI, ARI, CLO, QUE, OLA, RIS, SER, ZIP		142 913	144 270	140 271
u których zrefundowano tylko jeden lek spośród AMI, ARI, CLO, QUE, OLA, RIS, SER, ZIP		88 016	84 425	79 212
u których zrefundowano dwa leki spośród AMI, ARI, CLO, QUE, OLA, RIS, SER, ZIP		43 274	45 944	47 150
u których zrefundowano trzy i więcej leków spośród AMI, ARI, CLO, QUE, OLA, RIS, SER, ZIP		11 623	13 901	13 909

AMI – amisulpryd, ARI – aripiprazol, CLO – kłozapina, OLA – olanzapina, QUE – kwetiapina, RIS – risperidon, SER – sertindol, ZIP – zyprazydon

U pacjentów z rozpoznaniem F20 w 2017 roku najczęściej zrefundowano produkty lecznicze zawierające kwetiapinę i olanzapinę, najrzadziej natomiast leki zawierające sertindol i zyprazydon.

Tabela 2. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające: AMI, ARI, CLO, QUE, OLA, RIS, SER, ZIP w latach 2015-2017 wg danych NFZ

Liczba pacjentów ≥ 18 r. ż.	Rok	2015	2016	2017
u których zrefundowano AMI	ogółem	22 376	21 328	21 411
	z rozpoznaniem F20*	18 027	17 038	16 401
u których zrefundowano ARI	ogółem	31 940	46 247	52 195
	z rozpoznaniem F20*	22 301	32 023	34 650
u których zrefundowano CLO	ogółem	27 424	27 879	28 064
	z rozpoznaniem F20*	19 969	20 255	19 898
u których zrefundowano OLA	ogółem	118 792	119 046	120 235
	z rozpoznaniem F20*	81 066	81 017	79 034
u których zrefundowano QUE	ogółem	145 711	171 574	194 241
	z rozpoznaniem F20*	30 467	31 043	30 330
u których zrefundowano RIS	ogółem	61 560	61 474	61 454
	z rozpoznaniem F20*	37 963	37 944	36 341
u których zrefundowano SER	ogółem	699	657	599
	z rozpoznaniem F20*	508	471	414
u których zrefundowano ZIP	ogółem	1 767	1 533	1 493
	z rozpoznaniem F20*	1 411	1 195	1 124

AMI – amisulpryd, ARI – aripiprazol, CLO – klozapina, OLA – olanzapina, QUE – kwetiapina, RIS – risperidon, SER – sertindol, ZIP – zyprazydon

* rozpoznanie główne lub współistniejące; w piśmie znak: DGL.036.6.2018 2018.9301.MB z dn. 13 lutego 2018 r. NFZ wskazał następujące ograniczenie dotyczące połączenia rozpoznania z refundacją produktów leczniczych: „zakres danych gromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w aspekcie realizacji recept lekarskich wynika z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich. Dane, które zawiera recepta lekarska nie zawierają informacji o kodzie rozpoznania, na jaki został zaordynowany lek, stąd zakres informacji, do którego przekazywania zobligowana jest apteka, uregulowany został rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie informacji gromadzonych przez apteki oraz informacji przekazywanych Narodowemu Funduszowi Zdrowia (...). Natomiast dane dotyczące kodów rozpoznania, tj. przyczyny przyjęcia przez lekarza ubezpieczenia zdrowotnego gromadzone są na podstawie z dnia 20 czerwca 2008 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji gromadzonych przez świadczeniodawców, szczegółowego rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...). Przyjęto założenie, że rozpoznanie postawione przez lekarza w danym roku jest adekwatne dla refundacji leku w danym roku, natomiast wyniki te mogą okazać się zaniżone, ponieważ część pacjentów korzystając z porad prywatnych realizuje recepty refundowane (...)”.

W przypadku szacowania populacji docelowej dla produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego zdaniem analityków Agencji zazwyczaj najbardziej wiarygodne są dane otrzymane z MZ, dotyczące liczby pacjentów, dla których dany preparat sprowadzono w ciągu ostatnich kilku lat. Niemniej jednak w przedmiotowej ocenie dane MZ nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej. W latach 2016-2017 Minister Zdrowia wydał jedynie 3 zgody dla 3 pacjentów na sprowadzenie produktu leczniczego Latuda. Można przypuszczać, że tak niewielka liczebność populacji wynika z dotychczasowego brak zgód na refundację wnioskowanej technologii. W przypadku uzyskania zgód na refundację liczba pacjentów ubiegających się o sprowadzenie leku w ramach importu docelowego może być znacznie wyższa.

Tabela 3. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy produktu leczniczego Latuda w latach 2016-2017.

Wskazanie	Nazwa produktu leczniczego	Nazwa substancji czynnej, postać, dawka, opakowanie	Liczba zgód na sprowadzenie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Wiek pacjentów [lata]
Schizofrenia	Latuda	Lurasidone, tabl. 74 mg *	3	0	3	19, 31, 46

* brak informacji o wielkości opakowania (łącznie sprowadzono 202 tabletki)

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Latuda, zawierający substancję czynną lurazydon, jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W Polsce oceniany lek nie jest dostępny w obrocie (ani żaden inny preparat zawierający lurazydon).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o produkcie leczniczym Latuda.

Tabela 4. Informacje dotyczące produktu leczniczego Latuda

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Latuda, 74 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk, kod EAN: 5909991108885
Kod ATC	N05AE05
Substancja czynna	lurasidone
Wnioskowane wskazanie	schizofrenia
Wskazania zarejestrowane	Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 37 mg raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg.
Mechanizm działania	Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT _{2A} i 5-HT ₇ z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_2c i α_2a , wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Europie: 21 marca 2014 *
Podmiot odpowiedzialny	Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd.

Źródło: ChPL Latuda

Należy zauważyć, że w ChPL oraz obwieszczeniu Prezesa URPL widnieją różne podmioty odpowiedzialne. Takeda Pharma była odpowiedzialna za wprowadzanie produktu leczniczego Latuda na rynek europejski do 2015 roku. Po zakończeniu współpracy zadania te zaczęła realizować firma Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Natomiast w grudniu 2017 roku podpisano porozumienie, na mocy którego za wprowadzanie produktu leczniczego Latuda na rynki 29 krajów europejskich (w tym polski) odpowiada firma Angelini.

Źródło: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2015/sumitomo-dainippon-pharma-co.-ltd2.-and-takeda-pharmaceutical-company--limited-announce-decision-to-terminate-their-agreement-for-the-joint/>

<http://www.ds-pharma.com/ir/news/2017/20171121.html>

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa URPL w Polsce dopuszczonych do obrotu jest 21 prezentacji produktu leczniczego Latuda. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Prezentacje produktu leczniczego Latuda dopuszczone do obrotu na terenie RP

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	EAN	Podmiot odpowiedzialny
Latuda	Lurasidonum	Tabletki powlekane	18,5 mg	14 tabl.	5909991108663	Takeda Pharma A/S
				28 tabl.	5909991108670	
				30 tabl.	5909991108687	
				56 tabl.	5909991108694	
				60 tabl.	5909991108700	
				90 tabl.	5909991108731	
				98 tabl.	5909991108748	
			37 mg	14 tabl.	5909991108755	
				28 tabl.	5909991108762	
				30 tabl.	5909991108779	
				56 tabl.	5909991108786	
				60 tabl.	5909991108793	
				90 tabl.	5909991108809	
				98 tabl.	5909991108854	
			74 mg	14 tabl.	5909991108861	
				28 tabl.	5909991108878	
				30 tabl.	5909991108885	
				56 tabl.	5909991108892	
				60 tabl.	5909991108908	
				90 tabl.	5909991108922	
				98 tabl.	590999110893	

Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Preparat Latuda został zarejestrowany także przez FDA - 28.10.2010 r. – produkty o mocy: 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg w różnej wielkości opakowań (w tym 30 tabl.).

Obecne wskazania zarejestrowane w USA to:

- leczenie schizofrenii u dorosłych i młodzieży (13-17 lat)
- epizody depresji związane z chorobą afektywną dwubiegunową (depresja afektywna) u dorosłych, jako monoterapia lub terapia dodana z litem lub walpronianem

Źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=200603>

Powyższe różnice w mocy dostępnych produktów między USA a UE wynikają z innego jej definiowania. Każda tabletką zawiera chlorowoderek lurazydonu (ChPL Latuda): w USA dawka wyrażona jest jako wielokrotność 20 mg, gdyż uwzględnia chlorowoderek, natomiast w UE podana jest tylko wartość dla substancji czynnej (lurazydonu). Pochodzący z USA produkt leczniczy o dawce 80 mg odpowiada europejskiemu produktowi leczniczemu o dawce 74 mg.

Źródło: Harvey 2015

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Latuda (tabletki powlekane á 74 mg) był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego. W latach 2016-2017 Minister Zdrowia

wydał 3 zgody dla 3 indywidualnych pacjentów w wieku 19, 31 i 46 lat – łącznie sprowadzono 202 tabletki. Produkt leczniczy Latuda (lurazydon) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 6. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii - Dr hab. n. med. Robert Pudło	Dr n. med. Wojciech Datka adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Klasyczne leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki I generacji) • Atypowe leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki II generacji) w formie doustnej • Atypowe leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki II generacji) w formie iniekcji o przedłużonym działaniu: <ul style="list-style-type: none"> – Rispolept consta, – Zypadhera – Abilify Maintena 	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina • Haloperidol • Risperidon
Technologia najtańsza	Klasyczne leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki I generacji)	-
Technologia najskuteczniejsza	Atypowe leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki II generacji) w formie iniekcji o przedłużonym działaniu: <ul style="list-style-type: none"> – Rispolept consta, – Zypadhera – Abilify Maintena 	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ograniczona skuteczność, • profil działań niepożądanych, • nagłe zmniejszenie kontaktu z pacjentem po zakończeniu hospitalizacji, • częste odstawianie leków po zakończeniu hospitalizacji. • negatywny społeczny obraz psychofarmakoterapii, 	<ul style="list-style-type: none"> • cena – w porównaniu z brakiem odpłatności dla pacjenta leków takich jak haloperidol – dla niektórych pacjentów, u których kwestie finansowe są bardzo problematyczne, różnica kilku złotych ma istotne znaczenie, • objawy uboczne – olanzapina – możliwość przybierania na wadze, wystąpienie zespołu metabolicznego; risperidon/amisulpryd, sulpiryd – możliwość wystąpienia hiperprolaktynemii; klozapina – możliwość wystąpienia agranulocytozy, nasilonego ślinienia się; aripiprazol – możliwość wystąpienia pobudzenia; • brak skuteczności, • brak dostępności różnych form podania.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • upowszechnienie leków o przedłużonym działaniu (LAT – long acting treatment), • wprowadzenie ustawowego obowiązku leczenia ambulatoryjnego po hospitalizacji w trybie art. 23, 28 i 29 ustawy o ochronie zdrowia psychicznego • poszerzenie dostępnej palety leków, • zapewnienie ciągłości opieki (np. poprzez upowszechnienie środowiskowego modelu opieki psychiatrycznej), • zadbanie o pozytywny przekaz medialny na temat psychofarmakoterapii 	<ul style="list-style-type: none"> • kompleksowa opieka środowiskowa • łatwiejszy dostęp do leków w iniekcjach o przedłużonym uwalnianiu (pod względem refundacji tej formy leczenia) oraz prowadzenie szkoleń dotyczących zasad podawania leku i monitorowania stanu pacjenta takiej formy leku (np. Zypadhera)

Ekspert	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii - Dr hab. n. med. Robert Pudło	Dr n. med. Wojciech Datka adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Problemy nie będą różne od pojawiających się przy stosowaniu doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji. Należy zwrócić uwagę na ryzyko hipoglikemii i konieczność dostosowania dawki u chorych z uszkodzeniem wątroby i nerek.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • cena, • brak dostępności, • brak produktu generycznego (produkcji krajowej), • potencjalna możliwość wystąpienia hipotonii ortostatycznej, depresji OUN, tachykardii, oraz wydłużenia odcinka QTc
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Problemy nie będą różne od pojawiających się przy stosowaniu doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • błędne rozpoznawanie / "nadrozpoznanie" schizofrenii, • lek powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu, w wybranych populacjach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Lurazydon ma mniejszy niż inne LPP potencjał wywoływania przyrostu masy ciała, więc potencjalną subpopulacją chorych odnoszących wyższe korzyści mogą być pacjenci z tendencją do znacznego poneuroleptycznego przyrostu masy ciała.</i></p> <p><i>Ze względu na działanie przeciwdepresyjne lek jest korzystny dla chorych na schizofrenię z wyraźną syptomatologią depresyjną.</i></p>	<i>pacjenci z zespołem metabolicznym w przebiegu stosowania innych leków, u pacjentów z nadwagą/ otyłością, u pacjentów z grupy ryzyka rozwinięcia objawów kardiotoxycyzności/powikłań kardiologicznych – wydłużenie QTc,</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	-	<i>u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych, akatyzji, hiperprolaktynemii</i>
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia schizofrenii znajduje się oceniana technologia w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?	<i>W dotychczasowych badaniach brak dowodów na zasadniczą przewagę lurazydonu nad innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, wobec czego stosowanie w ramach importu docelowego winno mieć miejsce po wyczerpaniu opcji terapeutycznych dostępnych w trybie zwykłym, tj. w przypadku nietolerancji braku skuteczności leków refundowanych w Polsce.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z zespołem metabolicznym w przebiegu stosowania innych leków, • u pacjentów z nadwagą/ otyłością, • u pacjentów z grupy ryzyka rozwinięcia objawów kardiotoxycyzności/powikłań kardiologicznych – wydłużenie odcinka QTc
Jaki jest średni czas stosowania ocenianej technologii w leczeniu schizofrenii?	<i>Lek został dopuszczony do obrotu w 2010 r, w USA i w 2014 r w Europie, więc okres obserwacji jest stosunkowo krótki. Z tego powodu należy przyjąć, że średni czas stosowania leku nie różni się od innych leków przeciwpsychotycznych II generacji</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ostrego epizodu – 6 miesięcy • Leczenie podtrzymujące pacjenta po pierwszym epizodzie psychotycznym - 1-2 lata (w zależności od jakości uzyskanej poprawy) • Leczenie podtrzymujące pacjenta przy kolejnym epizodzie psychotycznym - do kilku lat (>5 lat) - okres krótszy w przypadku "samoistnego" pogorszenia, dłuższy w przypadku braku współpracy lub występowaniu schorzeń współistniejących • Leczenie podtrzymujące pacjenta przy wystąpieniu zaostrzenia - do kilku lat - najdłużej w przypadku braku współpracy oraz używania substancji psychoaktywnych • Leczenie podtrzymujące pacjenta z przewlekłą psychozą - co najmniej kilka lat - wymaga okresowej weryfikacji doboru leku, dawki oraz współpracy.

Ekspert	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii - Dr hab. n. med. Robert Pudło	Dr n. med. Wojciech Datka adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii UJ CM
<p>Jaki jest schemat dawkowania ocenianej technologii w leczeniu schizofrenii w praktyce klinicznej? Czy praktykowane jest stosowanie dawki początkowej wyższej niż zalecana dawka początkowa wg ChPL (tj. wyższej niż 37 mg raz na dobę)?</p>	<p><i>Nie udało mi się odszukać w źródłach zaleceń sugerujących celowość rozpoczynania od wyższej dawki. Istnieje badanie na grupie 300 (+112 leczonych placebo) chorych wskazujące na celowość podwyższenia dawki do 160 mg po dwóch tygodniach nieskutecznego leczenia dawką 80 mg/die. W tym samym badaniu wykazano brak skuteczności dawki 20 mg/die [por. 10 d].</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sugerowana dawka początkowa powinna wynosić ok. 40 mg/d (również minimalna efektywna dawka). • Maksymalna rekomendowana dawka – 80 mg/d • Jednak w niektórych badaniach klinicznych potwierdzono efektywność dawek z zakresu 120-160 mg/d

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 16, 25, 26.01.2018 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z psychiatrią:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<http://www.psychiatria.org.pl/>)
 - The European Psychiatric Association (<http://www.europsy.net/>)
 - The World Psychiatric Association (<http://www.wpanet.org/>)
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<http://www.wfsbp.org/home.html>)
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: schizofrenia, schizofrenia. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji jako grupy leków o szerokim spektrum działania i lepiej tolerowanych niż leki klasyczne, jednak w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów (jedynie w przypadku klozapiny zaleca się ją w dalszych liniach leczenia, w tym w schizofrenii lekoopornej). Wg światowych wytycznych WHO mhGAP 2015 żaden z leków tej grupy nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać się na dostępności leku, koszcie terapii, preferencjach pacjenta i możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych leków. Zalecenia dotyczące konkretnych substancji pojawiają się w wytycznych głównie w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, m.in. postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała lub zaburzeń metabolicznych zaleca się stosowanie leków, które mogą w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze. Najczęściej wymieniane są tutaj zyprazydon i aripiprazol (polskie wytyczne Standardy 2015, światowe WFSBP 2013, brytyjskie BAP 2016), ale także oceniana interwencja czyli lurasidone (brytyjskie BAP 2016), czy też haloperidol, amisulpryd oraz asenapina (brytyjskie BAP 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w schizofrenii wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Standardy 2015 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego schizofrenii <u>Leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu schizofrenii</u> (...) Lekami z wyboru są u tych chorych LPIIG (...): - mają szerokie spektrum działania (na objawy pozytywne, negatywne, afektywne); - mają korzystny wpływ na funkcje poznawcze (a przynajmniej ich nie pogarszają); - są lepiej tolerowane niż leki klasyczne; - są chętniej przyjmowane przez chorych (a więc lepsza jest współpraca chorych w leczeniu) - uważa się, że mają pewne działania „neuroprotektoryjne” (np. oszczędzają substancję szarą u chorych w I epizodzie). (...) <u>Farmakoterapia kolejnego epizodu schizofrenii</u> (...) Jeżeli założyć, że uprzedni i obecny epizod schizofrenii mają podobny obraz kliniczny,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>uprzednie dobre doświadczenia w stosowaniu konkretnego LPP mogą skutkować wyborem tego samego leku w terapii obecnego epizodu. (...) Natomiast jeśli obecny obraz kliniczny epizodu schizofrenii sugeruje wybór jakiegoś LPP, należy ten lek zastosować, niezależnie od historycznych uwarunkowań uprzedniego leczenia. Wskazuje to, że preferencja wyboru LPP zależy przede wszystkim od stanu klinicznego chorego. W odróżnieniu od leczenia pierwszego epizodu schizofrenii farmakoterapia kolejnego epizodu nie wymaga bezwzględnie zastosowania LPIIG – zarówno leki klasyczne jak i LPIIG powinny być brane pod uwagę. (...)</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>(...) W leczeniu podtrzymującym stosuje się ten lek, dzięki któremu podczas terapii uzyskano poprawę stanu chorego. (...)</p> <p><u>Leczenie zaostrzenia schizofrenii:</u></p> <p>Jeżeli (...) przeprowadzona weryfikacja dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego nie spowoduje poprawy stanu chorego, należy podjąć decyzję o zmianie terapii. Dyskusja, czy w zapobieganiu nawrotom schizofrenii lepiej stosować LPIIG czy klasyczne LPP, nie została definitywnie rozstrzygnięta, jakkolwiek przegląd dostępnych danych wskazuje na pewne zalety LPIIG. (...)</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego:</u></p> <p>(...) Najpierw należy ocenić wskazania do zmiany leków antypsychotycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niedostateczna skuteczność lub brak skuteczności (...) - nietolerancja leku (...) – działania niepożądane są tak nasilone i uciążliwe, że uniemożliwiają kontynuowanie jego podawania (...). <p>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego jest zawsze obarczona pewnym ryzykiem niepowodzenia lub przejściowego pogorszenia stanu chorego. (...)</p> <p><u>Szczególne sytuacje kliniczne – postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych:</u></p> <p>(...) <u>Przyrost masy ciała</u> może wystąpić w trakcie stosowania większości leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych jak i LPIIG (...). Ze wzrostem masy ciała, zmianami stężenia glukozy oraz lipidów wiąże się pojęcie zespołu metabolicznego (...). Gdy przyrost masy ciała nie jest kontrolowany, a przede wszystkim nieakceptowany przez pacjenta, wskazana jest zamiana na lek o odpowiedniejszym profilu działania. Jeżeli stosowany u chorego LPP jest jedynym właściwym dla niego lekiem, można do zmniejszonej dawki tego preparatu dołączyć inny LPP, o niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych (np. aripiprazol lub ziprasidon w niedużej dawce) (...)</p>
<p>WFSBP 2013 (Świat)</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>[Zalecenia przytoczono za polskim omówieniem wytycznych WFSBP 2013 – Jaeschke 2015 zamieszczonym na portalu www.mp.pl]</p> <p><u>Najważniejsze zasady leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – U wszystkich chorych na schizofrenię zaleca się prowadzenie leczenia długoterminowego – Stosowanie leków przeciwpsychotycznych (LPP) jest terapią I wyboru. – Po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej u chorego z ostrym epizodem psychotycznym należy kontynuować leczenie z użyciem LPP przez ≥6 miesięcy. W tym czasie nie powinno się zmniejszać dawki leku (gdyż grozi to zaostrzeniem objawów lub nawrotem epizodu psychotycznego). – W ramach terapii podtrzymującej należy stosować LPP w standardowych dawkach (...). <p><u>Podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania klasycznych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zarówno klasyczne, jak i atypowe LPP skutecznie zapobiegają zaostrzeniom schizofrenii i dlatego wszystkim osobom z rozpoznaniem tej choroby należy zalecać ich przyjmowanie, dokonując wyboru leku, trzeba kierować się indywidualnymi przesłankami (przede wszystkim danymi z wywiadu na temat występowania działań niepożądanych LPP oraz preferencjami chorego) (1, GCP) • U chorych wymagających leczenia długoterminowego klasyczne LPP podobnie skutecznie zmniejszają nasilenie objawów schizofrenii, jak leki atypowe (1) • Niektóre atypowe LPP mogą: <ul style="list-style-type: none"> skuteczniej ograniczać ryzyko zrezygnowania z terapii lub wystąpienia zaostrzenia objawów schizofrenii (3);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>skuteczniej zmniejszać nasilenie objawów negatywnych (w leczeniu długoterminowym) (4); wiązać się z mniejszym ryzykiem rozwinięcia się OPP (a zwłaszcza późnych dyskinez) (4).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ponieważ spośród wszystkich działań niepożądanych LPP największy wpływ na jakość życia chorych mają zaburzenia metaboliczne oraz późne dyskinezy, to należy regularnie oceniać występowanie (oraz stopień nasilenia) tych powikłań (4) • Jeśli dany LPP okazał się skuteczny w terapii ostrej fazy, to powinno się go stosować również w leczeniu podtrzymującym (GCP) <p><u>Zasady postępowania w przypadkach wystąpienia powikłań terapii przeciwpsychotycznej</u></p> <p><u>Ostre dystonie</u></p> <p>- (...) W ramach profilaktyki ostrych dystonii należy stosować LPP o małym potencjale wywoływania OPP (rozpoczynając od niewielkich dawek leku). Dawkę LPP należy zwiększać powoli.</p> <p><u>Parkinsonizm</u></p> <p>- Stosowanie LPP o niewielkim potencjale wywoływania OPP pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów parkinsonowskich. Na początku leczenia należy korzystać z małych dawek leku.</p> <p>- W przypadku rozwinięcia się parkinsonizmu należy zmniejszyć dawkę LPP lub wdrożyć leczenie z użyciem atypowego LPP (dane kasy C; stopień siły zalecenia: 4.). (...)</p> <p><u>Akatyzja</u></p> <p>- Akatyzja rozwija się zazwyczaj w początkowej fazie terapii przeciwpsychotycznej lub w wyniku zamiany dotychczas stosowanego LPP na inny. (...)</p> <p>- Dokonując wyboru LPP, trzeba zwracać uwagę na jego potencjał wywoływania akatyzji. Stopniowe zwiększanie dawki leku pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego. (...)</p> <p><u>Późne dyskinezy</u></p> <p>- Stosowanie atypowych LPP wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez niż w przypadku leków klasycznych (dane kategorii A; stopień siły zalecenia: 1.).</p> <p>- U osób, u których rozwinęły się późne dyskinezy, zaleca się zamianę klasycznego LPP na atypowy (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.). Można także rozważyć rozpoczęcie terapii z użyciem klozapiny (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.). (...)</p> <p><u>Złośliwy zespół neuroleptyczny</u></p> <p>Wprowadzie obraz kliniczny NMS u chorych przyjmujących klasyczne LPP jest podobny jak u pacjentów stosujących leki atypowe, ale w tej pierwszej grupie ryzyko zgonu jest istotnie większe (16,3% vs 3,0%).</p> <p>- Dotychczas przeprowadzono niewiele poprawnych metodologicznie badań na temat NMS, co znacznie utrudnia sformułowanie jednoznacznych zaleceń.</p> <p>- Podstawową zasadą leczenia chorych z NMS jest przerwanie stosowania LPP oraz wszelkich innych leków mogących przyczynić się do wystąpienia tego zespołu (np. węglanu litu lub leków przeciwdepresyjnych).</p> <p><u>Napady padaczkowe</u></p> <p>- (...) Należy rozważyć zmniejszenie dawki LPP, a u pacjentów stosujących klozapinę lub zotepinę warto uwzględnić możliwość zamiany na inny LPP.</p> <p><u>Otyłość, nadwaga lub inne zaburzenia metaboliczne</u></p> <p>- (...) niemal wszystkie LPP mogą powodować zwiększenie masy ciała (zaś skala tego problemu jest tym większa, im dłużej stosuje się te leki) (...)</p> <p>- Chorzy na schizofrenię cierpiący z powodu nadwagi, otyłości lub innych zaburzeń metabolicznych mogą odnosić korzyści z interwencji psychospołecznych (diety lub terapii behawioralnej). Należy zachęcać ich również do podejmowania aktywności fizycznej oraz doprowadzenia samoobserwacji (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.).</p> <p>- Eksperti WFSBP zalecają stosowanie LPP o stosunkowo niewielkim potencjale wywoływania zaburzeń metabolicznych, np. aripirazolu (dane kategorii A; stopień siły zalecenia: 2.) lub zyprazydonu (dane kategorii B; stopień siły zalecenia: 3.). Podejmując decyzję o zamianie dotychczas stosowanego LPP na inny, również należy uwzględnić to kryterium.</p> <p><u>Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego</u></p> <p>Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego mogą wystąpić w przebiegu terapii z użyciem</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dowolnego LPP, zaś prawdopodobieństwo ujawnienia się takich efektów zależy od dawki leku. W ramach profilaktyki zaburzeń rytmu serca eksperci WFSBP zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przeprowadzanie oceny czynników ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia (...) - wybieranie LPP o niewielkim wpływie na długość odcinka QT, (...) - niestosowanie leków mogących przyczynić się do wydłużenia odcinka QT. <p><u>Hipotonia ortostatyczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – należy wybierać LPP wykazujące słabe działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów adrenergicznych α; podejmując decyzję o zamianie dotychczas stosowanego LPP na inny, również należy uwzględnić ten aspekt profili farmakodynamicznych leków z omawianej grupy, <p><u>Hiperprolaktynemia oraz zaburzenia seksualne</u></p> <p>W przypadku rozpoznania hiperprolaktynemii u chorego przyjmującego LPP należy: (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> – rozważyć dokonanie zamiany dotychczas stosowanego LPP na lek o mniejszym potencjale wywoływania hiperprolaktynemii (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.). <p>Poziom dowodów naukowych (kategoria danych): A. dane pochodzące z ≥ 2 badań z randomizacją (RCT) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, lub dane pochodzące z ≥ 1 RCT z zastosowaniem leczenia aktywnego w grupie kontrolnej; B. dane pochodzące z ≥ 1 RCT z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej; C. dane pochodzące z badań przeprowadzonych bez grupy kontrolnej (również z opisów przypadków) lub opinii ekspertów; D. sprzeczne wyniki RCT; E. wyniki RCT wskazujące na nieskuteczność danej metody leczenia; F. brak danych.</p> <p>Siła zaleceń: 1) dane naukowe kategorii A, wskazujące na zachęcający bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem danej metody leczenia; 2) dane naukowe kategorii A, wskazujące na niejednoznaczny bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem danej metody leczenia; 3) dane naukowe kategorii B; 4) dane naukowe kategorii C; 5) dane naukowe kategorii D.</p>
<p>WHO mhGAP 2015 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaburzeń psychicznych, neurologicznych i związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (z wyjątkiem klozapiny, która jest wskazana w leczeniu psychoz opornych na leczenie) mogą być stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych (w tym schizofrenii). Zaden z leków tej grupy nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać się na dostępności leku, koszcie terapii, preferencjach pacjenta i możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych leków.</p> <p>Siła rekomendacji: niska (<i>low</i>)</p> <p>Jakość dowodów: warunkowa (<i>conditional</i>)</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Mimo niskiej jakości dowodów naukowych, korzyści wynikające ze stosowania leków antypsychotycznych drugiej generacji przeważają nad zdarzeniami niepożądanymi przy braku klinicznie istotnych różnic między poszczególnymi interwencjami w porównaniach bezpośrednich. W leczeniu długoterminowym są bezpieczne, a wątpliwości związane z ich tolerancją wynikają z charakteru leczenia przeciwpsychotycznego.</p> <p>Istotnym aspektem przy stosowaniu zaleceń są niedogodności towarzyszące przyjmowaniu leków wynikające z konieczności stałego klinicznego i laboratoryjnego monitorowania leczenia.</p> <p>W dokumencie rekomendacje oznaczano jako silne (<i>strong</i>) lub warunkowe (<i>conditional</i>). Określenie rekomendacji jako warunkowa sugeruje mniejszą pewność co do jakości dowodów naukowych, zmienności wartości, preferencji czy przestrzegania zaleceń, co może prowadzić do zaistnienia okoliczności, w których rekomendacja nie będzie miała zastosowania.</p>
<p>NICE 2014 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia psychozy i schizofrenii (CG178)</p> <p><u>Pierwszy epizod psychotyczny</u></p> <p>Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne z powiązaniu z interwencjami psychologicznymi.</p> <p>Wybór leczenia przeciwpsychotycznego powinien być dokonany wspólnie przez świadczeniobiorcę i specjalistę w zakresie ochrony zdrowia, biorąc pod uwagę stanowisko opiekunów, jeśli zgadza się na to świadczeniobiorca. Pacjentowi należy dostarczyć odpowiednich informacji o prawdopodobnych korzyściach i potencjalnych efektach ubocznych każdego z leków, w tym efektach:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>w Załączniku nr 2 do wytycznych</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/appendices-112-pdf-490503566</p>	<ul style="list-style-type: none"> - metabolicznych (z uwzględnieniem przyrostu masy ciała i cukrzycy) - pozapiramidowych (z uwzględnieniem akatyzi, dyskinezy i dystonii) - sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem wydłużenia odcinka QT) - hormonalnych (z uwzględnieniem wzrostu poziomu prolaktyny) - pozostałych (z uwzględnieniem negatywnych doświadczeń osobistych pacjentów) <p><u>Zaostrzenie objawów lub nawrót epizodu psychiatrycznego</u></p> <p>Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne z powiązaniu z interwencjami psychologicznymi.</p> <p>U pacjentów z zaostrzeniem objawów lub nawrotem epizodu psychiatrycznego należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne lub dokonać weryfikacji aktualnej farmakoterapii. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychiatrycznym. Należy wziąć pod uwagę odpowiedź kliniczną i efekty uboczne aktualnej i wcześniejszej farmakoterapii.</p> <p><u>Zapobieganie nawrotom i dalsza opieka nad pacjentem</u></p> <p>Co roku należy dokonać weryfikacji leczenia przeciwpsychotycznego, w tym odnoszonych przez pacjenta korzyści i efektów ubocznych leczenia.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychiatrycznym. Nie należy stosować rutynowo okresowego podawania leków. Należy rozważyć zastosowanie leczenia depot/iniekcji długo-działających u pacjentów, którzy preferują takie leczenie po wystąpieniu ostrego epizodu schizofrenii lub jeśli w terapii priorytetem jest zapobieganie niestosowaniu się przez pacjentów do zaleceń dotyczących leczenia.</p> <p><u>Terapia w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie</u></p> <p>Przy braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie mimo kolejnego zastosowania odpowiednich dawek przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych należy zaoferować pacjentom leczenie kłozapiną.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lurazydonu. Według opublikowanego pół roku po wytycznych opracowania streszczającego dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania lurazydonu w schizofrenii (ESNM48) prawdopodobnie lurazydon może być dodatkową opcją terapeutyczną wśród istniejących leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Należy jednak zwrócić uwagę, że lek ten nie został oceniony w ramach oceny technologii medycznych dokonywanych przez NICE.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BAP 2016 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje o konflikcie interesów dostępne do wglądu w BAP, przemysł farmaceutyczny nie był w jakikolwiek sposób powiązany z powstaniem wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadkach przybierania na wadze, zaburzeń metabolicznych i ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z psychozą i leczeniem przeciwpsychotycznym</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego (<i>antipsychotic switching</i>)</u></p> <p>Ekstrapolacja dowodów naukowych sugeruje, że należy rozważyć zmianę leczenia na inny lek przeciwpsychotyczny o mniejszym ryzyku powodowania przyrostu masy ciała (B).</p> <p>Wiele dowodów naukowych wspierających zasadność zmiany terapii pochodzi z metaanaliz dotyczących różnic między poszczególnymi lekami we wpływie na przyrost masy ciała. Dane te sugerują pewne uporządkowanie leków przeciwpsychotycznych w zależności od ich wpływu na przyrost masy ciała, lekami które zdają się w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze są: haloperidol, zyprazydon, lurazydon, aripiprazol, amisulpryd oraz asenapina (...) (A).</p> <p>Jedynie kilka badań RCT miało na celu ocenę zmiany leczenia przeciwpsychotycznego w celu osiągnięcia redukcji wagi. Ich wyniki potwierdzają zasadność zmiany terapii olanzapiną na aripiprazol lub kwetiapinę, co pozwala osiągnąć średnio o 3 kg większą redukcję masy ciała niż przypadku braku zmiany leczenia (B).</p> <p>Lekarze klinicyści decyzję o zmianie leczenia powinni poprzedzić analizą rachunku korzyści/strat między potencjalnymi korzyściami związanymi z redukcją wagi a ryzykiem nawrotu podstawowych objawów psychotycznych (S).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – rekomendacje bezpośrednio oparte na dowodach naukowych pierwszej kategorii pochodzących z metaanaliz badań RCT, przynajmniej jednego dużego badania RCT dobrej jakości lub mniejszego powtarzalnego badania RCT;</p> <p>B – rekomendacje bezpośrednio oparte na dowodach naukowych drugiej kategorii pochodzących z metaanaliz badań RCT, przynajmniej jednego dużego badania RCT dobrej jakości lub mniejszego powtarzalnego badania RCT lub ekstrapolacja w oparciu o dowody pierwszej kategorii;</p> <p>S – standardy dobrej praktyki klinicznej</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>RANZCP 2016 (Australia i Nowa Zelandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku nr 1 do wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia schizofrenii i schorzeń powiązanych</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu psychiatrycznego</u></p> <p>Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany w oparciu o indywidualne preferencje po zapoznaniu pacjenta z potencjalnym ryzykiem i korzyściami terapii, z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, potencjalnych długoterminowych efektów ubocznych (EBR, poziom dowodów: I).</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego</u></p> <p>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego powinna być osiągnięta przez powolne krzyżowe dostosowywanie dawki. Rekomendowane jest zastosowanie właściwej, krótko-terminowej terapii wspomagającej w celu zminimalizowania efektu odstawienia (kluczowe zalecenia, poziom dowodów: n/a).</p> <p>Jeśli związane z leczeniem przybieranie na wadze stanowi dla pacjenta problem, należy rozważyć dodanie do terapii metforminy lub zmianę leczenia na lek przeciwpsychotyczny neutralny względem masy ciała (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p>W wytycznych w tabeli przedstawiającej relatywną częstość działań niepożądanych poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, lurazydon został oznaczony jako lek o niskim ryzyku powodowania przyrostu masy ciała, korzystniejszy profil wg wspomnianej tabeli ma tylko aripiprazol oznaczony jako lek, który może powodować spadek masy ciała (patrz Tabela 8).</p> <p><u>Zastosowanie klozapiny</u></p> <p>Zastosowanie klozapiny należy rozważyć u pacjentów z objawami psychiatrycznymi opornymi na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi (...) (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Przy braku wystarczającej odpowiedzi na monoterapię dwoma lekami przeciwpsychotycznymi zastosowanymi oddzielnie w dawkach terapeutycznych, uzasadniona może być politerapia lekami przeciwpsychotycznymi, co wymaga jednak ostrożnego monitorowania (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p>Rodzaje rekomendacji: EBR – rekomendacje oparte na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based recommendations</i>); CBR – rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów ze względu na słabe lub brak dowodów naukowych.</p> <p>Poziom dowodów: I – przegląd systematyczny badań z II poziomu; II – badania RCT; n/a – nie dotyczy, rekomendacja oparta o dostępne dowody naukowe w powiązaniu z doświadczeniem klinicznym i konsensusiem ekspertów</p>

WFSBP – World Federation of the Societies of Biological Psychiatry, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, BAP – British Association for Psychopharmacology, LPIIG – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, LPP – leki przeciwpsychotyczne, GCP – zasady dobrej praktyki klinicznej, OPP – objawy pozapiramidowe, NMS – złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome) RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatów zawierających lurasidon we wskazaniu schizofrenia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 26.01.2018 z użyciem słów kluczowych: lurasidon, lurasidone, latuda odnaleziono rekomendacje sześciu instytucji: walijską AWMSG 2015, niemiecką GBA 2015, francuską HAS 2014, szkocką SMC 2014, holenderską ZN 2014, kanadyjskie CADTH 2013.1 i CADTH 2013.2. Większość instytucji rekomenduje refundację lurasidonu, pomimo braku dodatkowych efektów zdrowotnych w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi (kwetiapina, risperidon). Jedynie SMC oraz CADTH wskazują, że lurasidon powinien być stosowany w określonych przypadkach: wg SMC – u pacjentów, u których istotne jest unikanie przyrostu masy ciała oraz metabolicznych działań niepożądanych; wg CADTH – u pacjentów, u których stosowanie tańszych leków przeciwpsychotycznych jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub są one źle tolerowane przez pacjenta. Należy również wskazać, że australijski PBAC oraz kanadyjska CADTH po pierwszej ocenie lurasidonu nie rekomendowały jego finansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów na jego skuteczność.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających lurasidon

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2015 (Walia)	Lurasidon (Latuda) jest rekomendowany jako metoda leczenia schizofrenii u dorosłych powyżej 18 r.ż. (nie podano uzasadnienia pozytywnej rekomendacji). W raporcie podsumowującym AWMSG wskazuje, że wg wnioskodawcy populację docelową stanowią pacjenci, u których istotne jest uniknięcie przyrostu masy ciała i innych metabolicznych działań niepożądanych, a wybranym komparatorem jest aripiprazol.
GBA 2015 (Niemcy)	Lurasidon (Latuda) jest wskazany w leczeniu schizofrenii, pomimo braku dodatkowej korzyści w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną i risperidonem.
PBAC 2015 (ponowna ocena)	Lurasidon jest rekomendowany w leczeniu schizofrenii, na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z zyprazydonem.
PBAC 2014 (Australia)	PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją lurasidonu. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe uwzględnione przez wnioskodawcę oraz dodatkowe doniesienia odnalezione w trakcie oceny cechowały się licznymi ograniczeniami oraz nie potwierdzały tezy <i>non-inferiority</i> , przez co nieuzasadnione było przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z zyprazydonem.
HAS 2014 (Francja)	Latuda jest rekomendowana w leczeniu schizofrenii u dorosłych – poziom refundacji: 65% Jest alternatywą dla obecnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Dane kliniczne nie wykazują przewagi nad dostępnymi alternatywami (risperidonem, kwetiapiną).

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	<p>Lurasidon (Latuda) jest dopuszczony do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych w wieku 18 lat i starszych, jako alternatywna opcja leczenia u pacjentów, u których ważne jest, aby unikać przyrostu masy ciała i metabolicznych działań niepożądanych.</p> <p>Za odpowiedni komparator uznano aripiprazol, ponieważ zdaniem ekspertów współpracujących z SMC, lurasidon może być stosowany w przypadkach, gdy istotne jest unikanie przyrostu masy ciała/metabolicznych zdarzeń niepożądanych</p>
ZN 2014 (Holandia)	<p>Lurazydon (Latuda) można stosować zamiennie z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Na tej podstawie rekomenduje się włączenie lurazydonu do wykazu leków refundowanych, w klastrze z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.</p>
CADTH 2013.1 (Kanada)	<p>Canadian Drug Expert Comitee (CDEC) nie rekomenduje umieszczenia lurazydonu na liście refundacyjnej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> nie ma wystarczających dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) w celu ustalenia skuteczności lurazydonu w porównaniu z innymi, tańszymi lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu ostrej schizofrenii.</p>
CADTH 2013.2 (ponowna ocena)	<p>Canadian Drug Expert Comitee (CDEC) rekomenduje refundację lurazydonu w przypadku, gdy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta przeciwwskazane jest stosowanie tańszych leków przeciwpsychotycznych, lub 2. tańsze leki przeciwpsychotyczne są przez pacjenta źle tolerowane lub są u niego nieskuteczne. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmieniono wskazanie lurazydonu na "leczenie objawów schizofrenii" – nie jest już ograniczone do "leczenia ostrej schizofrenii". 2. Metaanaliza sieciowa, opierająca się na porównaniach pośrednich nie wykazała różnicy w korzyści klinicznej lurazydonu w porównaniu z aripiprazolem i zyprazydonem w skali PANSS oraz w przypadkach, w których doszło do przerwania leczenia. 3. Przy ponownie zaproponowanej cenie koszt terapii lurazydonem jest niższy niż aripiprazolem (10 mg do 15 mg dziennie - 4,13 do 4,78 USD dziennie) i zyprazydon (40 mg do 80 mg dwa razy na dobę - 3,97 USD dziennie).

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13), obecnie finansowanymi ze środków publicznych w Polsce lekami przeciwpsychotycznymi II generacji we wskazaniu schizofrenia są produkty lecznicze zawierające substancje czynne: *amisulpridum*, *aripiprazolum*, *clozapinum*¹, *quetiapinum*, *olanzapinum*, *risperidonum*, *sertindolum*, *ziprasidonum* – szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 13.2.

Technologiami alternatywnymi dla lurazydonu będą leki przeciwpsychotyczne II generacji, spośród których wg danych NFZ (pisma znak: DGL.036.4.2018 2018.7070.MB z dnia 31.01.2018 r., DGL.036.10.2018 2018.13277.MB z dnia 28.02.2018 r.) w latach 2015-2017 najwięcej pacjentów ze schizofrenią przyjmowało: olanzapinę, risperidon i kwetiapinę (Rozdz. 3.2).

Według opinii eksperta klinicznego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii dr hab. n. med. Robert Pudło „W dotychczasowych badaniach brak dowodów na zasadniczą przewagę lurazydonu nad innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, wobec czego stosowanie w ramach importu docelowego winno mieć miejsce po wyczerpaniu opcji terapeutycznych dostępnych w trybie zwykłym, tj. w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności leków refundowanych w Polsce.” Również drugi ekspert kliniczny – dr n. med. Wojciech Datka wskazał, że „lek powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu, w wybranych populacjach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii”.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów, stąd na tej podstawie nie jest możliwe jednoznaczne określenie komparatorów dla lurazydonu, jako leku który w warunkach polskich byłby stosowany tylko w dalszych liniach leczenia.

Zalecenia dotyczące konkretnych substancji pojawiają się w wytycznych głównie w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, m.in. postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała lub zaburzeń metabolicznych zaleca się stosowanie leków, które mogą w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze. Lurazydon jest zalecany właśnie w przypadku takiej sytuacji klinicznej (brytyjskie BAP 2016), a najczęściej wymieniane są tutaj zyprazydon i aripiprazol (polskie wytyczne Standardy 2015, światowe WFSBP 2013). Również eksperci kliniczni wskazują na korzyści płynące z zastosowania lurazydonu w takiej sytuacji klinicznej. Zyprazydon i aripiprazol stanowią komparatory w części odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (Rozdz. 7).

W związku z powyższym i ze względu na bardzo szerokie wskazanie, jakim jest schizofrenia, ujęte w zleceniu MZ, za komparatory dla lurazydonu zdecydowano się uznać te leki spośród leków przeciwpsychotycznymi II generacji, które wg danych NFZ były zrefundowane u największej liczby pacjentów ze schizofrenią, tj. olanzapinę, risperidon i kwetiapinę, a także leki zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała/zaburzeń metabolicznych: aripiprazol i zyprazydon.

¹ Zakres wskazań objętych refundacją: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 29 stycznia 2018 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	-
Interwencja	Lurazydon w dawkach zgodnych z ChPL Latuda	-
Komparator	kwetiapina, olanzapina, risperidon, zyprazydon i aripiprazol	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje.	- Inne typy badań
Inne	- Przeglądy opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim lub polskim; - Badania przeprowadzone u ludzi.	- Badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych lub abstraktów; - Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

Do niniejszego przeglądu włączono najbardziej wiarygodne i najobszerniejsze odnalezione opracowania wtórne - metaanalizę Leucht 2013, a także przegląd systematyczny Citrome 2013, który jest przywoływany w części wytycznych klinicznych. Ponadto opisano przegląd Jaeschke 2016, w którym oprócz przedstawienia wniosków płynących z metaanalizy Leucht 2013, opisano także wnioski pochodzące z późniejszych badań, nieujętych w metaanalizie Leucht 2013, dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 10. Wykaz badań dotyczących LUR w schizofrenii włączonych do przeglądów *Citrome 2013, Leucht 2013, Jaeschke 2016*

Badanie	Porównywane interwencje (dawki) – LUR	Komparator	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Rozpoznanie	Linia leczenia	Badanie uwzględnione w przeglądzie		
							Citrome 2013	Leucht 2013	Jaeschke 2016
Ogasa 2012/2013	40 mg/d 120 mg/d	PLC	149	6 tyg.	Ostra schizofrenia	bd	✓	✓	✓ **
Nakamura 2009	80 mg/d	PLC	180			bd	✓	✓	✓ **
Nasrallah 2013	40 mg/d 80 mg/d 120 mg/d	PLC	500			bd	✓	-	-
Meltzer 2011	40 mg/d 120 mg/d	OLA 15 mg/d PLC	478			bd	✓	✓	✓ **
Loebel 2013.1	80 mg/d 160 mg/d	QXR 600 mg/d PLC	488			bd	✓	-	-
Loebel 2013.2	40-160 mg/d	QXR 200-800 mg/d	292	1 rok	Schizofrenia	bd	✓	-	
NCT00711269	40 mg/d 80 mg/d	RIS 4 mg/d PLC	447	6 tyg.		bd	✓	-	-
Potkin 2011	120 mg/d	ZIP 80 mg 2x dziennie	301	3 tyg.	Schizofrenia (nie ostra), zaburzenie schizoafektywne	bd	✓	-	-
Citrome 2012	40-120 mg/d (śr. dawka: 85 mg/d)	RIS 2-6 mg/d (śr. dawka: 4,3 mg/d)	629	1 rok		bd	✓	-	-
Study 049	40 mg/d 80 mg/d	HAL 10 mg/d PLC	285	6 tyg.	Schizofrenia	bd	-	✓	✓ **
Study 229*	40 mg/d 80 mg/d 120 mg/d	PLC	500	6 tyg.	Schizofrenia	bd	-	✓	✓ **
Study 233*	80 mg/d 160 mg/d	QUE 600 mg/d PLC	488	6 tyg.	Schizofrenia	bd	-	✓	✓ **
Corell 2014 (kontynuacja <i>open-label</i> badania Nasrallah 2013)	40-120 mg/d	brak	251	22 m-ce	Ostra schizofrenia	bd	-	✓	✓
Stahl 2013 (kontynuacja <i>open-label</i> badania Meltzer 2011)	40-120 mg/d	OLA 15 mg/d PLC	254	6 m-cy	Schizofrenia	bd	-	✓	✓

Badanie	Porównywane interwencje (dawki) – LUR	Komparator	Liczba pacjentów	Czas obserwacji	Rozpoznanie	Linia leczenia	Badanie uwzględnione w przeglądzie		
							Citrome 2013	Leucht 2013	Jaeschke 2016
Citrome 2014 (kontynuacja <i>open-label</i> badania McEvoy 2013)	40-120 mg/d	brak	149	6 m-cy	schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	II	-	✓	✓

LUR – lurasidon, PLC – placebo, OLA – olanzapina, QXR – kwetiapina XR, RIS – risperidon, ZIP – zyprazydon, HAL – haloperidol, QUE - kwetiapina

* Badania określone jako *Study 229* oraz *Study 223* to najprawdopodobniej nieopublikowane dane dostępne później w publikacjach *Nasrallah 2013* oraz *Loebel 2013*. ** W przeglądzie Jaeschke 2016 uwzględniono wyniki tych badań pośrednio - przywołując wyniki metaanalizy Leucht 2013

Przegląd systematyczny z metaanalizą Leucht 2013

Celem przeprowadzonej metaanalizy Leucht 2013 było zintegrowanie dostępnych dowodów naukowych oraz stworzenie porównawczej hierarchii: skuteczności, ryzyka rezygnacji z leczenia oraz występowania głównych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Wykonano metaanalizę danych (klasyfikacja Bayesa), obejmującą bezpośrednio i pośrednio porównania pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, aby dokonać oceny 15 leków przeciwpsychotycznych i placebo w leczeniu schizofrenii. Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność leczenia mierzona jako całkowita zmiana objawów podmiotowych (ang. *symptoms*). Uwzględniono również punkty końcowe takie jak: przerwanie leczenia, wzrost masy ciała, objawy pozapiramidowe, wzrost poziomu prolaktyny, wydłużenie odstępu QTc, sedacja.

Do analizy włączono 212 badań, których dane obejmowały łącznie 43 049 pacjentów. Sześć spośród wszystkich, uwzględnionych w metaanalizie badań dotyczyło lurasydony: Meltzer 2011 (lurasydony w dawkach 40 mg i 120 mg), Nakamura 2009 (lurasydony 80 mg, placebo), Ogasa 2012 (lurasydony 40 mg i 120 mg, placebo), Study 049 (lurasydony 40 mg i 80 mg, haloperidol 10 mg, placebo), Study 229 (lurasydony 40 mg, 80 mg i 120 mg, placebo) oraz Study 233 (lurasydony 80 mg i 160 mg, kwetiapina 600 mg, placebo).

W publikacji przedstawiono hierarchię wielkości efektów na podstawie rankingu SUCRA (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking*) dla wszystkich wyników. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla ogólnej skuteczności oraz częstości rezygnacji z leczenia.

Tabela 11. Leki przeciwpsychotyczne: skuteczność i przerwanie leczenia – wyniki sieciowej metaanalizy danych

CLO	1,10 (0,69 do 1,69)	1,00 (0,68 do 1,43)	0,87 (0,59 do 1,22)	0,97 (0,63 do 1,42)	0,70 (0,39 do 1,16)	0,57 (0,40 do 0,82)	0,76 (0,50 do 1,10)	0,76 (0,51 do 1,09)	0,60 (0,38 do 0,89)	0,65 (0,43 do 0,95)	0,71 (0,48 do 1,01)	0,68 (0,43 do 1,01)	0,61 (0,39 do 0,90)	0,67 (0,45 do 0,99)	0,46 (0,32 do 0,65)
-0,22 (-0,41 do -0,04)	AMI	0,93 (0,69 do 1,22)	0,81 (0,60 do 1,08)	0,90 (0,62 do 1,24)	0,66 (0,37 do 1,10)	0,53 (0,40 do 0,70)	0,70 (0,51 do 0,95)	0,71 (0,51 do 0,96)	0,56 (0,38 do 0,78)	0,60 (0,43 do 0,83)	0,67 (0,44 do 0,95)	0,63 (0,43 do 0,89)	0,56 (0,39 do 0,79)	0,63 (0,44 do 0,87)	0,43 (0,32 do 0,57)
-0,29 (-0,44 do -0,14)	OLA	-0,07 (-0,19 do 0,05)	0,87 (0,76 do 1,01)	0,97 (0,78 do 1,20)	0,71 (0,43 do 1,13)	0,58 (0,50 do 0,66)	0,76 (0,63 do 0,91)	0,76 (0,64 do 0,90)	0,60 (0,47 do 0,76)	0,65 (0,53 do 0,79)	0,72 (0,54 do 0,94)	0,68 (0,53 do 0,86)	0,61 (0,47 do 0,77)	0,68 (0,54 do 0,84)	0,46 (0,41 do 0,52)
-0,32 (-0,47 do -0,16)	RIS	-0,09 (-0,21 do 0,03)	-0,03 (-0,10 do 0,04)	1,12 (0,88 do 1,40)	0,82 (0,49 do 1,29)	0,66 (0,58 do 0,76)	0,87 (0,73 do 1,04)	0,88 (0,72 do 1,0)	0,69 (0,53 do 0,88)	0,75 (0,61 do 0,91)	0,83 (0,61 do 1,08)	0,78 (0,60 do 1,01)	0,70 (0,53 do 0,89)	0,78 (0,62 do 0,96)	0,53 (0,46 do 0,60)
-0,38 (-0,57 do -0,20)	PAL	-0,16 (-0,32 do -0,00)	-0,09 (-0,21 do 0,02)	-0,07 (-0,19 do 0,06)	0,74 (0,43 do 1,20)	0,60 (0,48 do 0,75)	0,79 (0,61 do 1,01)	0,79 (0,61 do 1,02)	0,63 (0,46 do 0,85)	0,68 (0,52 do 0,88)	0,75 (0,53 do 1,02)	0,71 (0,52 do 0,95)	0,63 (0,47 do 0,85)	0,70 (0,53 do 0,93)	0,48 (0,39 do 0,58)
-0,39 (-0,60 do -0,19)	ZOT	-0,17 (-0,38 do 0,04)	-0,10 (-0,29 do 0,08)	-0,08 (-0,26 do 0,11)	0,01 (-0,22 do 0,20)	0,86 (0,51 do 1,32)	1,13 (0,66 do 1,78)	1,14 (0,67 do 1,81)	0,90 (0,51 do 1,46)	0,97 (0,56 do 1,55)	1,07 (0,61 do 1,71)	1,02 (0,58 do 1,65)	0,91 (0,51 do 1,47)	1,01 (0,58 do 1,61)	0,69 (0,41 do 1,07)
-0,43 (-0,58 do -0,28)	HAL	-0,21 (-0,32 do -0,09)	-0,14 (-0,21 do -0,08)	-0,11 (-0,18 do -0,05)	-0,05 (-0,16 do 0,08)	-0,04 (-0,21 do 0,14)	1,32 (1,11 do 1,57)	1,33 (1,11 do 1,57)	1,05 (0,82 do 1,31)	1,13 (0,93 do 1,35)	1,25 (0,93 do 1,63)	1,19 (0,92 do 1,50)	1,06 (0,82 do 1,34)	1,17 (0,95 do 1,43)	0,80 (0,71 do 0,90)
-0,44 (-0,61 do -0,28)	QUE	-0,22 (-0,36 do -0,08)	-0,15 (-0,25 do -0,06)	-0,13 (-0,22 do -0,03)	-0,06 (-0,19 do 0,08)	-0,05 (-0,24 do 0,14)	-0,01 (-0,10 do 0,08)	1,01 (0,80 do 1,25)	0,80 (0,60 do 1,04)	0,86 (0,68 do 1,07)	0,95 (0,69 do 1,26)	0,90 (0,68 do 1,19)	0,81 (0,61 do 1,03)	0,89 (0,70 do 1,13)	0,61 (0,52 do 0,71)
-0,45 (-0,62 do -0,28)	ARI	-0,23 (-0,37 do -0,08)	-0,16 (-0,25 do -0,07)	-0,13 (-0,23 do -0,03)	-0,07 (-0,20 do 0,08)	-0,06 (-0,25 do 0,14)	-0,02 (-0,12 do 0,08)	-0,01 (-0,11 do 0,11)	0,80 (0,59 do 1,04)	0,86 (0,68 do 1,07)	0,95 (0,69 do 1,27)	0,90 (0,68 do 1,18)	0,80 (0,6 do 1,05)	0,89 (0,69 do 1,1)	0,61 (0,51 do 0,72)
-0,49 (-0,68 do -0,30)	SER	-0,27 (-0,43 do -0,10)	-0,20 (-0,33 do -0,06)	-0,17 (-0,31 do -0,04)	-0,10 (-0,27 do 0,07)	-0,09 (-0,31 do 0,12)	-0,06 (-0,19 do 0,07)	-0,04 (-0,19 do 0,11)	-0,04 (-0,19 do 0,11)	1,09 (0,81 do 1,45)	1,21 (0,84 do 1,69)	1,14 (0,81 do 1,56)	1,02 (0,73 do 1,39)	1,13 (0,83 do 1,52)	0,78 (0,61 do 0,98)
-0,49 (-0,66 do -0,31)	ZIP	-0,26 (-0,41 do -0,12)	-0,20 (-0,29 do -0,10)	-0,17 (-0,27 do 0,07)	-0,10 (-0,24 do 0,04)	-0,09 (-0,29 do 0,11)	-0,05 (-0,15 do 0,04)	-0,04 (-0,16 do 0,08)	-0,04 (-0,16 do 0,09)	0,00 (-0,15 do 0,16)	1,11 (0,80 do 1,50)	1,06 (0,78 do 1,41)	0,94 (0,70 do 1,24)	1,05 (0,81 do 1,33)	0,72 (0,59 do 0,86)
-0,50 (-0,67 do -0,33)	CPZ	-0,27 (-0,47 do -0,08)	-0,21 (-0,37 do -0,05)	-0,18 (-0,34 do -0,02)	-0,11 (-0,30 do 0,08)	-0,10 (-0,32 do 0,11)	-0,07 (-0,22 do 0,09)	-0,05 (-0,22 do 0,11)	-0,05 (-0,22 do 0,13)	-0,01 (-0,19 do 0,19)	-0,01 (-0,19 do 0,16)	0,96 (0,66 do 1,34)	0,86 (0,61 do 1,19)	0,96 (0,68 do 1,32)	0,65 (0,50 do 0,84)
-0,50 (-0,69 do -0,30)	ASE	-0,27 (-0,45 do -0,10)	-0,21 (-0,34 do -0,08)	-0,18 (-0,32 do -0,04)	-0,11 (-0,28 do 0,05)	-0,10 (-0,32 do 0,11)	-0,07 (-0,20 do 0,07)	-0,05 (-0,20 do 0,09)	-0,05 (-0,20 do 0,10)	-0,01 (-0,19 do 0,17)	-0,01 (-0,17 do 0,14)	0,00 (-0,20 do 0,20)	0,91 (0,64 do 1,22)	1,01 (0,73 do 1,36)	0,69 (0,54 do 0,86)
-0,55 (-0,74 do -0,36)	LUR	-0,33 (-0,50 do -0,16)	-0,26 (-0,39 do -0,13)	-0,23 (-0,37 do -0,10)	-0,17 (-0,33 do -0,00)	-0,16 (-0,37 do 0,06)	-0,12 (-0,25 do 0,01)	-0,11 (-0,25 do 0,03)	-0,10 (-0,25 do 0,05)	-0,06 (-0,24 do 0,11)	-0,07 (-0,22 do 0,09)	-0,05 (-0,25 do 0,14)	-0,05 (-0,23 do 0,12)	1,12 (0,83 do 1,50)	0,77 (0,61 do 0,96)
-0,55 (-0,73 do -0,38)	ILO	-0,33 (-0,48 do -0,18)	-0,26 (-0,38 do -0,15)	-0,23 (-0,35 do -0,12)	-0,17 (-0,32 do -0,02)	-0,16 (-0,36 do 0,04)	-0,12 (-0,23 do -0,02)	-0,11 (-0,24 do 0,02)	-0,10 (-0,24 do 0,03)	-0,07 (-0,23 do 0,10)	-0,07 (-0,20 do 0,06)	-0,06 (-0,24 do 0,13)	0,00 (-0,22 do 0,11)	0,69 (0,56 do 0,84)	0,84 (0,69 do 1,01)
-0,88 (-1,03 do -0,73)	PLC	-0,66 (-0,78 do -0,53)	-0,59 (-0,65 do -0,53)	-0,56 (-0,63 do -0,50)	-0,50 (-0,60 do -0,39)	-0,49 (-0,66 do -0,31)	-0,45 (-0,51 do -0,39)	-0,44 (-0,52 do -0,35)	-0,43 (-0,52 do -0,34)	-0,39 (-0,52 do -0,26)	-0,39 (-0,49 do -0,30)	-0,38 (-0,54 do -0,23)	-0,38 (-0,51 do -0,25)	-0,33 (-0,45 do -0,21)	-0,33 (-0,43 do -0,22)

Interwencja
 Skuteczność (SMD 95%CI)
 Przerwanie leczenia (OR 95%CI)

Interwencje zostały uszeregowane wg kolejności rankingu skuteczności. Porównania między terapiami należy czytać od lewej do prawej, a oszacowanie znajduje się w komórce wspólnej między interwencją w kolumnie, a interwencją w wierszu. Dla skuteczności, standardowe średnie różnice (SMD) niższe niż 0 wskazują na korzyść interwencji zdefiniowanej w danej kolumnie. W przypadku całkowitego przerwania leczenia, iloraz szans (OR) wyższy niż 1 wskazuje na korzyść interwencji zdefiniowanej w danej kolumnie. Aby uzyskać SMD dla porównań w przeciwnym kierunku, wartości ujemne należy przekształcić na wartości dodatnie i na odwrot. Aby uzyskać OR dla porównań w przeciwnym kierunku, należy zastosować odwrotność. Wyniki istotne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką. CLO = klozapina. AMI = amisulpryd. OLA = olanzapina. RIS = risperidon. PAL = paliperidon. ZOT = zotepina. HAL = haloperidol. QUE = kwetiapina. ARI = aripiprazol. SER = sertindol. ZIP = zyprazydon. CPZ = chlorpromazyna. ASE = asenapina. LUR = lurazydon. ILO = iloperidone. PLC = placebo.

Każdy z leków był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo (średnia w zakresie od -0,33 do -0,88). Wykazano, że klozapina jest znamienne skuteczniejsza niż pozostałe oceniane leki, które pod względem skuteczności uszeregowano następująco: klozapina (CLO), amisulpryd (AMI), olanzapina (OLA), risperidon (RIS), paliperidon (PAL), zotepina (ZOT), haloperidol (HAL), kwetiapina (QUE), aripiprazol (ARI), sertindol (SER), zyprazydon (ZIP), chlorpromazyna (CPZ), asenapina (ASE), **lurazydon (LUR)**, iloperidon (ILO), placebo (PLC).

W celu oceny akceptowalności leku uwzględniono punkt końcowy jakim jest całkowite przerwanie leczenia. Wykazano, że wszystkie leki, za wyjątkiem zotepiny były w tym zakresie istotnie statystycznie lepsze niż placebo (zakres -0,11 do -0,33).

Większość ocenianych leków powodowała wyższy przyrost masy ciała niż placebo. Wyjątek stanowiły HAL, ZIP i **LUR**. OLA wpływała znacznie bardziej na przyrost masy ciała niż większość ocenianych w analizie leków. Z kolei CLO, ILO, CPZ, SER, QUE, RIS i PAL powodowały znamienne wyższy przyrost masy ciała, niż HAL, ZIP, **LUR**, ARI, AMI, i ASE (przy czym ASE nie różniła się istotnie od PAL). Standaryzowana średnia różnic (SMD) dla tych porównań wahała się od -0,18 do -0,57. Zaznaczono ponadto, że ILO powodował większy przyrost masy ciała niż PAL, RIS i QUE. Różnice dotyczące pozostałych porównań nie były istotne statystycznie. W zakresie przyrostu masy ciała analizowane interwencje uszeregowano następująco w kolejności od najmniejszego do największego wpływu na wzrost masy ciała: PLC, HAL, ZIP, **LUR**, ARI, AMI, ASE, PAL, RIS, QUE, SER, CPZ, ILO, CLO, ZOT, OLA.

W analizie wykazano, że CLO, SER, OLA, QUE, ARI, ILO, AMI i ASE nie powodują istotnie statystycznie większej częstotliwości występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo. Zakres średnich OR i NNH wynosił odpowiednio 1,61-4,76 oraz 3-11. CLO powodowała mniej pozapiramidowych efektów ubocznych w porównaniu do wszystkich innych leków i placebo (średnia OR: 0,06-0,40; NNT 5-9). Z kolei HAL powodował więcej pozapiramidowych efektów ubocznych niż inne leki, za wyjątkiem ZOT i CPZ, dla których różnice nie były istotne statystycznie (średnia liczba OR: 0,06-0,55; NNH 5-11; na korzyść innych leków). ZOT, CPZ, **LUR**, RIS i PAL należały do najmniej tolerowanych leków, ponieważ były związane ze znacznie częstszym występowaniem pozapiramidowych efektów ubocznych niż inne leki uwzględnione w analizie.

ARI, QUE, ASE, CPZ, ILO nie powodowały znacznego wzrostu stężenia prolaktyny w porównaniu do placebo. PAL i RIS były natomiast związane ze znacznie większym wzrostem prolaktyny niż pozostałe leki, w tym HAL. Ponadto HAL wykazywał znaczny wzrost poziomu prolaktyny w porównaniu do pozostałych analizowanych leków (z wyjątkiem CPZ i SER). W tym porównaniu nie uwzględniono CLO i ZOT, ponieważ ich bezpośrednie porównanie nie było związane z żadnym innym lekiem w sieci (SMD -1, 23, 95% CI -1,8 do -0,64, na korzyść CLO; n = 52). Właściwe dane nie były również dostępne w przypadku AMI. W zakresie wpływu na wzrost poziomu prolaktyny analizowane interwencje uszeregowano następująco: ARI, QUE, PLC, ASE, OLA, CPZ, ILO, ZIP, **LUR**, SER, HAL, RIS, PAL.

LUR, ARI, PAL i ASE nie wiązały się z istotnym statystycznie wydłużeniem odstępu QTc w porównaniu do placebo. SMD dla ocenianych leków w porównaniu z placebo wahało się od marginalnego (0,11 dla HAL) do dużego (0,90 SER).

AMI, PAL, SER i ILO nie działały znacznie bardziej uspokajająco (punkt końcowy - sedacja) niż placebo. W przypadku ocenianych leków w porównaniu z placebo, średnie OR i NNH wahały się odpowiednio od 1,84 i 10 (ARI) do 8,82 i 2 (CLO). Interwencje w zakresie tego punktu końcowego zostały uszeregowane następująco w kolejności od leku o najmniejszym działaniu uspokajającym: PLC, AMI, PAL, SER, ILO, ARI, **LUR**, RIS, HAL, ASE, OLA, QUE, ZIP, CPZ, ZOT, CLO.

W poniższej tabeli wyodrębniono wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące ocenianej interwencji LUR w porównaniu do wybranych komparatorów tj. OLA, QUE, RIS, ARI i ZIP.

Tabela 12. Wyniki sieciowej metaanalizy danych: szczegółowe wartości SMD i OR dla porównań LUR vs OLA, QUE, RIS, ARI i ZIP (drugorzędowe punkty końcowe)

Porównanie	Wzrost masy ciała	Objawy pozapiramidowe	Wzrost prolaktyny	Wydłużenie odcinka QTc	Sedacja
	SMD (95% CI)	OR (95% CI)	SMD (95% CI)	SMD (95% CI)	OR (95% CI)
LUR vs OLA	<u>-0,64</u> (-0,77 do -0,51)	0,42 (0,25 do 0,68)	-0,20 (-0,45 do 0,05)	<u>0,32</u> (0,18 do 0,45)	1,48 (0,76 do 2,63)
LUR vs QUE	<u>-0,33</u> (-0,48 do -0,19)	0,43 (0,24 do 0,71)	-0,39 (-0,67 do -0,11)	<u>0,28</u> (0,13 do 0,42)	1,67 (0,85 do 2,97)
LUR vs RIS	<u>-0,32</u> (-0,46 do -0,19)	0,89 (0,52 do 1,43)	<u>-0,89</u> (-1,16 do -0,61)	<u>-0,35</u> (-0,50 do -0,21)	1,09 (0,54 do 1,97)
LUR vs ARI	-0,07 (-0,23 do 0,10)	0,51 (0,26 do 0,91)	-0,56 (-0,88 do -0,23)	0,11 (-0,07 to 0,28)	1,43 (0,60 to 2,89)
LUR vs ZIP	0,00 (-0,16 do 0,16)	1,59 (0,85 do 2,71)	-0,09 (-0,42 to 0,24)	<u>0,51</u> (0,38 to 0,66)	1,69 (0,81 to 3,11)

Pogrubioną czcionką oznaczono wyniki istotne statystycznie, podkreśleniem oznaczono wyniki wykazujące korzyść ocenianej interwencji – LUR.

Analizując wyniki dotyczące lurasidonu w zakresie drugorzędowych punktów końcowych można stwierdzić, że LUR wykazuje znamienne przewagę nad OLA, QUE i RIS w zakresie występowania niższego przyrostu masy ciała. Z kolei w zakresie występowania wzrostu poziomu prolaktyny wykazano znamienne przewagę LUR tylko w porównaniu z RIS (w tym przypadku QUE i ARI były znamienne lepsze niż LUR). Natomiast w odniesieniu do wydłużenia odcinka QTc wykazano znamienne przewagę LUR w porównaniu z QUE, OLA i ZIP (nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z ARI). Biorąc pod uwagę występowanie objawów pozapiramidowych – OLA, QUE i ARI były lepiej tolerowane niż LUR, przy czym w porównaniach LUR vs RIS oraz LUR vs ZIP nie uzyskano istotności statystycznej wyniku. Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między LUR a OLA/QUE/RIS/ZIP/ARI w przypadku punktu końcowego jakim jest sedacja.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości SMD i OR dla poszczególnych punktów końcowych z zastosowaniem modelu efektów losowych w metaanalizie porównań bezpośrednich pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi i placebo. Z uwagi na brak wyników bezpośredniego porównania LUR i RIS, przedstawiono wyniki dla RIS, ARI, ZIP względem PLC.

Tabela 13. SMD/OR dla porównań LUR vs OLA, QUE, PLC oraz RIS vs PLC (dane pochodzą z supplementary appendix)

Porównanie	N (n)	Skuteczność	Wzrost masy ciała	Przerwanie leczenia	Stosowanie leków przeciwparkinsonowych	Prolaktyna	QTc	Sedacja
		SMD (95% CI)	SMD (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	SMD (95% CI)	SMD (95% CI)	OR (95% CI)
<u>LUR vs OLA</u>	1 (357)	0,16 (-0,06, 0,38)	<u>-0,97</u> (-1,20, -0,74)	1,45 (0,91, 2,29)	<u>1,98 (1,16, 3,39)</u>	0,07 (-0,15, 0,29)	<u>-0,27</u> (-0,49, -0,05)	0,84 (0,45, 1,57)
<u>LUR vs QUE</u>	1 (362)	0,18 (-0,05, 0,40)	<u>-0,49</u> (-0,72, -0,27)	1,48 (0,87, 2,54)	<u>2,20 (1,06, 4,56)</u>	<u>0,33</u> (0,10, 0,56)	<u>-0,38</u> (-0,61, -0,15)	<u>0,36</u> (0,17, 0,78)
<u>LUR vs PLC</u>	6 (1733)	<u>-0,34</u> (-0,56, -0,11)	<u>0,16</u> (0,06, 0,26)	0,79 (0,60, 1,04)	<u>2,61 (1,47, 4,65)</u>	<u>0,37</u> (0,26, 0,47)	<u>-0,11 (-0,21, -0,01)</u>	<u>2,70</u> (1,50, 4,88)
<u>RIS vs PLC</u>	12 (2108)	<u>-0,58</u> (-0,68, -0,49)	<u>0,48</u> (0,38, 0,58)	<u>0,53</u> (0,43, 0,65)	<u>2,02 (1,32, 3,10)</u>	<u>1,33</u> (1,00, 1,66)	0,19 (-0,02, 0,41)	<u>0,70</u> (0,53, 0,94)
<u>ARI vs PLC</u>	6 (1314)	<u>-0,44</u> (-0,55, -0,32)	<u>0,21</u> (0,08, 0,35)	<u>0,63</u> (0,50, 0,80)	1,03 (0,70, 1,51)	<u>-0,24</u> (-0,37, -0,11)	0,03 (-0,13, 0,18)	1,57 (0,94, 2,63)
<u>ZIP vs PLC</u>	4 (655)	<u>-0,39</u> (-0,54, -0,25)	0,11 (-0,05, 0,28)	<u>0,62</u> (0,44, 0,88)	<u>1,72 (1,05, 2,84)</u>	<u>0,34</u> (0,09, 0,58)	<u>0,39</u> (0,19, 0,60)	2,49 (1,20, 5,18)

N, n = liczba badań i liczba uczestników badań.

Dla zmiennych ciągłych: skuteczność, przyrost masy ciała, prolaktyna i QTc, SMD faworyzuje pierwszą interwencję (podkreślone).

Dla zmiennych dychotomicznych: przerwanie leczenia, zaburzenia ruchowe i uspokojenie polekowe, OR niższy niż 1 faworyzuje pierwszą interwencję (podkreślone).

Istotną statystycznie przewagę LUR wykazano w zakresie ogólnej skuteczności w porównaniu do PLC, przyrostu masy ciała względem OLA i QUE, wydłużenia odcinka QTc względem OLA, QUE i PLC oraz występowania sedacji względem QUE.

Przegląd systematyczny *Citrome 2013*

Celem przeprowadzonego przeglądu systematycznego *Citrome 2013* było omówienie mechanizmu działania, skuteczności oraz bezpieczeństwa nowych substancji czynnych mających zastosowanie w leczeniu schizofrenii. Wyszukiwano doniesień naukowych dotyczących iloperidonu, asenapiny, **lurazydonu**, karpiprazyny, breksipirazolu, zikronapiny, bitopertinu i encenicliny (EVP-6124).

Do przeglądu włączono 12 badań dotyczących lurazydonu, z czego 2 dotyczyły zastosowania u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową. Pozostałe badania były przeprowadzone w populacji chorych na schizofrenię – w 6 z nich porównywano lurazydon z wybranymi przez analityków Agencji komparatorami: Meltzer 2011 (LUR vs. OLA), Loebel 2013.1 i 2013.2 (LUR vs. QXR), Potkin 2011 (LUR vs. ZIP), *Citrome 2012* i NCT00711269 (LUR vs. RIS).

Skuteczność

Skuteczność LUR była podobna do obserwowanej dla OLA i QXR. Z pięciu krótkoterminowych badań klinicznych, wykorzystanych pomocniczo w procesie rejestracji LUR, zebrano dane i współczynniki odpowiedzi, zdefiniowane jako zmniejszenie o ≥ 20 , 30, 40 lub 50% od wartości wyjściowej oceny całkowitej w skali PANSS², które wykorzystano do określenia NNT w porównaniu z placebo. W przypadku obniżenia wartości PANSS o $\geq 30\%$ wartości NNT wyniosły 6 (95% CI 5-10), 6 (95% CI 5-10), 7 (95% CI 5-12) i 4 (95% CI 3-5) dla LUR w dawce odpowiednio 40, 80, 120 i 160 mg/d, a dla OLA 15 mg/d i QXR 600 mg/d, odpowiednio 4 (95% CI 3-5) i 3 (95% CI 3-4). Efektywność kliniczna LUR jest zbliżona również do efektywności ZIP, co potwierdzono w 3-tygodniowym RCT.

Dostępne są również dane długoterminowe, obejmujące podwójnie zaślepienie RCT, w których LUR porównywano z RIS (12-miesięczne badanie bezpieczeństwa) oraz z QXR (12-miesięczna kontynuacja badania Loebel 2013). W badaniu LUR vs. RIS obserwowano porównywalną poprawę wskaźników skuteczności w przypadku obu leków, również wskaźniki nawrotu były podobne; jednak całkowity odsetek przypadków przerwania leczenia był większy w przypadku LUR w porównaniu z RIS, z przewagą NNT w przypadku RIS: 9 (95% CI 5-26).

W badaniu LUR vs. QXR, badani otrzymywali dostosowane dawki LUR (40-160 mg) raz dziennie lub QXR (200-800 mg). LUR był nie gorszy (*non-inferior*) od QXR w zakresie ryzyka nawrotu w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia. Ryzyko nawrotu u pacjentów leczonych LUR było niższe o 27,2% (HR=0,728) w porównaniu z QXR, a prawdopodobieństwo nawrotu po 12 miesiącach było niższe w przypadku LUR niż w przypadku QXR (0,237 w porównaniu z 0,336), z przewagą NNT dla lurazydonu wynoszącą 11 (ns). Leczenie LUR (modalna dawka dobową 120 mg) było związane ze znamienne większą zmianą całkowitych wyników PANSS niż leczenie QXR (dawka modalna 600 mg).

Bezpieczeństwo

Powszechnie obserwowane działania niepożądane w krótkoterminowych badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią (działania niepożądane z częstością występowania $\geq 5\%$ i dwukrotnie większą niż w grupie placebo) to: senność, akatyzja, nudności i parkinsonizm. W analizie uwzględniającej łącznie wszystkie dawki LUR z krótkoterminowych badań klinicznych (20-160 mg/d), senność i akatyzja cechowały się zbliżonym poziomem NNH w porównaniu z PLC: 11 i 10 (odpowiednio 95% CI 8-14 i 9-13); podobnie jak nudności i parkinsonizm NNH= 20 (95% CI dla obu 14-36).

Średni przyrost masy ciała obserwowany w badaniach ostrej schizofrenii wynosił +0,43 kg dla LUR w porównaniu do -0,02 kg dla PLC. Natomiast w badaniach, w których komparatorami były OLA i QXR, zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej dla OLA wynosiła +4,15 kg, a dla QXR +2,0 kg. Odsetek pacjentów, u których odnotowano $\geq 7\%$ wzrost masy ciała (w punkcie końcowym) wynosił 4,8% dla LUR i 3,3%

² Skala PANSS – Skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 to brak objawu, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie. Oceny wg skali PANSS wykonuje się na podstawie informacji zebranych w krótkim 45-50 min, częściowo strukturalizowanym wywiadzie z rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym (jeśli chory jest hospitalizowany) oraz z samym chorym i porównaniu tych danych ze skalą PANSS. Składa się ona z 18 pozycji ze skali BPRS (z ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz 12 pozycji ze skali PRS (z ang. *Psychopathology Rating Schedule*). Pogrupowane są one w 3 podskale, oceniające objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną (z ang. *General Psychopathology Scale*). Interpretacja wyniku: Zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia.

dla PLC (NNH=67 (ns)). Natomiast w badaniach, w których komparatorami były OLA i QXR, NNH vs PLC dla OLA wynosił 4 (95% CI 3-5), a dla QXR wynosił 9 (95% CI 6-22). Zgodnie z ChPL w niekontrolowanych, długoterminowych badaniach (głównie open-label, będących rozszerzeniem RCT) LUR był związany ze średnią zmianą masy ciała wynoszącą -0,69 kg w 24. tygodniu, -0,59 kg w 36. tygodniu i -0,73 kg w 52. tygodniu. Wartości NNH dla LUR względem PLC wydają się stosunkowo łagodne. Długoterminowe dane dotyczące wyników metabolicznych trwających do 12 miesięcy są zgodne z danymi krótkoterminowymi. W 12-miesięcznym badaniu bezpieczeństwa LUR w porównaniu z RIS, wyższy odsetek pacjentów otrzymujących RIS miał wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ (14 w porównaniu z 7%, NNH na niekorzyść RIS wynoszącego 16 [95% CI 9-104]).

LUR wydaje się nie wpływać na odstęp QT w badaniu EKG. W badaniu oceniającym QT, analizowano wpływ LUR w dawkach 120 i 600 mg/d na odstęp QTc i nie było widocznej zależności dawka (ekspozycja) – odpowiedź. W krótkoterminowych badaniach z placebo nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT po zakończeniu badania, przekraczającego 500 ms u pacjentów leczonych LUR lub PLC.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa są dostępne w wynikach badań, będących rozszerzeniami kilku z 6-tygodniowych badań głównych (RCT). W 6-miesięcznym badaniu typu open-label (kontynuacja 6-tygodniowego RCT), porównującym LUR z OLA, pacjenci otrzymywali dostosowane dawki LUR w zakresie 40-120 mg/d. Odnotowano dwa przypadki AE występujące z częstością $\geq 10\%$: akatyżja (13,0%) i bezsenność (11,0%). Masa ciała pozostała względnie stabilna w czasie trwania badania otwartego, z wyjątkiem pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w początkowej fazie podwójnie zaślepionej do OLA 15 mg/d, po czym obserwowano średnie zmniejszenie masy ciała o 1,8 kg po przejściu na LUR w badaniu open-label. W 12-miesięcznym, podwójnie zaślepionym badaniu (kontynuacja 6-tygodniowego RCT), porównującym LUR z QXR, pacjenci otrzymywali elastyczne dawki LUR w zakresie 40-160 mg/d lub QXR 200-800 mg/d. Zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie LUR to: akatyżja (12,6%), ból głowy (10,6%), bezsenność (7,9%), lęk (6,0%), parkinsonizm (6,0%) i zwiększenie masy ciała (6,0%). W porównaniu LUR vs. QXR zaobserwowano większą średnią zmianę masy ciała w grupie QXR (+0,7 kg vs. +1,2 kg). W 22-miesięcznym badaniu typu open-label (kontynuacja 6-tygodniowego RCT), w którym badano LUR 40, 80 i 120 mg/d, pacjenci otrzymywali elastyczne dawki LUR w zakresie 40-120 mg/dobę. Trzy zdarzenia niepożądane wystąpiły u $\geq 10\%$ osób: schizofrenia (12,4%), akatyżja (10,8%) i senność (10,8%), a 19,2% osób zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z zaburzeniem ruchu. Zaobserwowano minimalny wpływ na masę ciała oraz poziom glukozy i lipidów we krwi.

W 6-tygodniowym badaniu oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność zamiany dotychczas otrzymywanego leku na LUR u klinicznie stabilnych, ale objawowych, pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym. Łącznie 240 pacjentów losowo przydzielono do trzech strategii zamiany leków, obejmujących różne początkowe dawki LUR (w zakresie od 40 do 80 mg/d), podczas gdy dawka poprzedniego leku przeciwpsychotycznego była zmniejszana, a jego stosowanie przerywano w początkowym 2-tygodniowym okresie badania. Przesłanie pacjentów na LUR było dobrze tolerowane, a 81% pacjentów ukończyło 6-tygodniowe badanie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w skuteczności lub tolerancji podczas porównywania trzech różnych strategii zmiany leku. U pacjentów przechodzących na LUR wykazano istotną klinicznie poprawę skuteczności. Zaobserwowano ogólne zmniejszenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi, a profil działań niepożądanych był podobny do wcześniejszych badań z LUR.

Jaeschke 2016

W przeglądzie przytoczono wnioski płynące z metaanalizy Leucht 2013 (która została opisana wyżej w Rozdz. 9.2). Ponadto zamieszczono dodatkowe informacje dotyczące długoterminowej skuteczności lurasydonyd w metaanalizie Leucht 2013.

Dowody dotyczące długoterminowej skuteczności lurasydonyd pozostają ograniczone. Jakkolwiek dostępne są wstępne wyniki sugerujące, że u pacjentów długotrwałe leczonych lurasydonyd można zaobserwować poprawę przy stosunkowo niewielkich efektach ubocznych - głównie akatyżja i senność, występujące u ok. 10% pacjentów (Correll 2014). W randomizowanym badaniu non-inferiority Loebel 2013 porównującym lurasydonyd z kwetiapiiną XR ogółem u 292 pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano porównywalny odsetek nawrotów choroby w ponad rocznym okresie czasu. W dwóch rozszerzonych próbach klinicznych Stahl 2013 i Citrome 2014 sześciomiesięczną terapię lurasydonyd uznano za bezpieczną i skuteczną. Należy jednak zwrócić uwagę na duże ryzyko błędu związane z otwartym charakterem tych badań.

W oparciu o wyniki metaanalizy Leucht 2013 stwierdzono, że lurasydonyd należy do relatywnie szerokiego zakresu leków o umiarkowanej skuteczności. Należy jednak podkreślić, że jest on skuteczny u pacjentów ze schizofrenią, u których występują objawy depresji. Ma to znaczenie, ponieważ objawy depresji stanowią czynnik

ryzyka wystąpienia samobójstwa u pacjentów ze schizofrenią (Popovic 2014). Autorzy przeglądu zaznaczyli, że z tego względu zasadne wydają się dalsze badania dotyczące tego aspektu działania lurazydonu.

Tabela 14. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych wg wytycznych

Substancja	Działanie antycholinergiczne	Dyslipidemia	Pozapiramidowe działania niepożądane	Hiperglikemia	Hiperprolaktynemia	Niedociśnienie ortostatyczne	Sedacja	Wzrost masy ciała	Wydłużenie odstępu QTc
Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji									
Amisulpryd	-	?	+	-	+++	-	+	+	++
Aripiprazol	+	-	+	-	-	+	-	- ^a	-
Asenapina ^b	+	++	+	++	+	+	+	+	+
Klozapina	+++ ^c	+++	-	+++	+/-	+++ ^d	+++	+++	+
Lurazydon	-	-	+ ^e	+/-	+++ ^e	-	- ^f	+/-	-
Olanzapina	++	+++	+/-	+++	+	+	++	+++	+
Paliperidon	+	++	+	+	+++	++ ^d	+	++	+
Kwetiapina	+	++	+	+++	+	++	++	++	++
Risperidon	+	++	+	++	+++	++ ^d	+ ^d	++	+
Sertindol	-	-	-	-	+	+ ^g	-	+	+++
Zyprazydon	+	-	+	+	++	+	+	+	++
Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji									
Chlompromazyna	+++	+++	++	+++	+++	+++ ^h	+++	+++	++
Flupentyksol	++	?	++	++	+++	+	+	++	+
Fluphenazyna	+	?	+++	++	+++	+	+	+++	+
Haloperidol	+	+	+++ ⁱ	++	+++	+	+ ^h	++	++
Pericyazyna	+++	?	+	+ ^j	+++	++	+++	++	?
Trifluoperazyna	+	?	+++	+	+++	++	+	++	?
Zuclopentyksol	++ ^c	?	++	+ ^j	+++	+	+++	++	?

Źródło: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders (Galletly et. al., 2016) – RANZCP 2016; dane dotyczące lurazydonu pochodzą z następujących źródeł: Australian Government Therapeutic Goods Administration, 2014; Citrome, 2013; Leucht 2013; Peuskens 2014

? niewielkie lub brak informacji; - nieistotne lub nieobecne; + nieczęste; ++ średnio częste; +++ częste

^a odnotowano spadek masy ciała; ^b dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych asenapiny są ograniczone; ^c odnotowano nadmierne ślinienie; ^d częstotliwość może być wyższa na początku leczenia lub przy szybkim zwiększaniu dawki; ^e wydaje się być zależny od dawki; ^f senność jest często obserwowanym działaniem niepożądanym zależnym od dawki; ^g częstotliwość może być wyższa przy szybkim zwiększaniu dawki, ale dane są sprzeczne; ^h częściej przy szybkim zwiększaniu dawki; ⁱ niższa częstość występowania dzięki długodziałającej formulacji do wstrzykiwań;

^j Zgłoszono wystąpienie, ale nie opublikowano żadnych ostatecznych danych dotyczących częstości występowania

9.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Tabela 15. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniany element *	Leucht 2013	Citrome 2013	Jaeschke 2016
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak	Nie	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	Tak	Tak	Tak
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Tak	Tak	Nie
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna (0-11 pkt)	11	5	5
Jakość przeglądu systematycznego	Wysoka	Umiarkowana	Umiarkowana

* Tak (1 pkt), Nie (0 pkt), Brak możliwości oceny (0 pkt), Nie dotyczy

9.4. Ograniczenia badań i analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w niniejszym opracowaniu została wykonana w oparciu o dowody wtórne, co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych. Należy jednak zwrócić uwagę na wysoką jakość jednego z włączonych przeglądów, tj. Leucht 2013 oraz fakt, że wykonana przez autorów przeglądu metaanaliza pozwala umiejscowić lurazydon zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa wśród pozostałych 14 leków przeciwpsychotycznych. Wyniki metaanalizy wskazują, że skuteczność lurazydonu jest niższa względem większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych, natomiast lurazydon ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa od większości pozostałych leków w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc.

Kolejnym ograniczeniem niniejszego opracowania jest niemożność określenia, do której linii leczenia odnoszą się odnalezione dowody naukowe. Informacji takiej brak w uwzględnionych opracowaniach wtórnych, również analiza tekstów włączonych do nich badań pierwotnych nie pozwoliła analitykom Agencji na jednoznaczne określenie, której linii leczenia dotyczą te badania.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2016-2017 wydano łącznie 3 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Latuda á 74 mg w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 202 tabletki, natomiast „Minister Zdrowia nigdy nie wydał zgody na refundację przedmiotowego leku” (pismo MZ znak PLD.46434.185.2018.2.AP z dn. 22.01.2018 r.).

Tabela 16. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktu leczniczego Latuda (lurasidone), w latach 2016-2017 we wskazaniu schizofrenia

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna, postać, dawka, opakowanie	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba unikalnych PESELi we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań*	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]
Latuda	Lurasidone, tabletki powlekane, á 74 mg	0	3	bd – łącznie sprowadzono 202 tabletki	0

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według danych przekazanych przez MZ w piśmie zlecającym znak PLD.46434.185.2018.AP z dn. 12.01.2018 r. szacunkowa cena netto wnioskowanego opakowania produktu leczniczego Latuda á 74 mg, zawierającego 30 tabletek wynosi 5 000 zł. Pismem znak PLD.46434.185.2018.2.AP z dn. 22.01.2018 r. potwierdzono powyższe oszacowanie, natomiast zamieszczono dodatkowo informację, iż „cena sprzedaży leku Latuda do apteki” za opakowania zawierającego 28 sztuk wynosi 690 zł. Ze względu na bardzo duże rozbieżności w podanych cenach opakowań, które jedynie nieznacznie różnią się liczbą tabletek (30 tabl. vs 28 tabl.) w niniejszym opracowaniu przedstawiono dwa warianty oszacowań.

Tabela 17. Koszty produktu leczniczego Latuda na podstawie informacji MZ

Produkt	Wielkość opakowania	Cena netto [zł]	CHB [zł]	CD ³ [zł]	Cena jednej tabletki ^{3,4} [zł]	Roczny koszt terapii jednego pacjenta ^{3,5} [zł]
Latuda	30 szt.	5 000 ¹	5 250 ³	5 344,13	178,14	65 065,64
	28 szt.	bd	690 ²	719,75	25,71	9 390,58

¹ szacunkowa kwota netto „przedstawiona przez (...) hurtownię farmaceutyczną na podstawie informacji z zagranicznych baz danych, którymi hurtownia dysponowała” - pismo MZ znak PLD.46434.185.2018.2.AP z dn. 22.01.2018 r.

² „zgodnie z informacjami uzyskanymi od Centrali Farmaceutycznej CEFARM S.A. cena sprzedaży leku Latuda do apteki wynosi 690 zł za opakowanie 28 tabletek á 74 mg” - pismo MZ znak PLD.46434.185.2018.2.AP z dn. 22.01.2018 r.

³ obliczenia własne

⁴ 1 tabletkę zawiera więcej lurasidonu niż 1 DDD (60 mg), jednak zgodnie z ChPL „tabletki Latuda należy połykać w całości”, a „produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę” – z tego względu w niniejszym opracowaniu oszacowano koszt 1 tabletki

⁵ przy założeniu, że pacjent przyjmuje 1 tabletkę dziennie, a rok = 365,25 dnia

Oszacowany na podstawie danych MZ koszt rocznej terapii lurazydonem u jednego pacjenta wynosi niecałe 9,5 tys. zł przy przyjęciu podanej przez MZ ceny opakowania 28 tabl., ale już ponad 65 tys. zł przy przyjęciu ceny opakowania 30 tabl. W związku z tak dużą rozbieżnością analitycy Agencji dokonali dodatkowego wyszukiwania informacji nt. ceny produktu leczniczego Latuda. Ceny leku oraz źródło pochodzenia danych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Koszty produktu leczniczego Latuda na podstawie innych źródeł

Źródło danych	Dawka	Koszt opakowania	Koszt opakowania 30 szt. [zł] ^{2,3}	Koszt opakowania 28 szt. [zł] ^{2,3}	Koszt rocznej terapii	Koszt rocznej terapii w zł ^{2,3}
RDTC 2017 (UK)	18,5 – 74 mg	bd	bd	bd	1 179,36 £	5 566,46
JAZMP 2016 (Słowenia)	74 mg	168,28 € ¹ (opak. 28 szt.)	nd	701,73	2 195,15 € ²	9 153,78
GBA 2015 (Niemcy)	37 – 148 mg	751,93 € (opak. 98 szt.)	nd	nd	2641,18 € – 5282,37 €	11 013,72 – 22 027,48
SMC 2014 (Szkocja)	37 – 148 mg	bd	bd	bd	1 180 £ – 2 359 £	5 569,48 – 11 134,24
Szpital Johna Hopkinsa (USA)	20 – 80 mg	840,24 \$ (opak. 30 szt.)	2841,36	nd	10 229,92 \$ ²	34 593,50
Apteka internetowa kiwidrug.com	74 mg	237,83 € (opak. 28 szt.)	nd	991,75	3 102,41 € ²	12 937,05
Porównywarka cen leków na receptę (USA)	80 mg	1 345 \$ – 1 665 \$ (opak. 30 szt.)	4 546,1 – 5 630,36	nd	16 375,38 \$ – 20 271,38 \$	55 374,97 – 68 549,68

RDTC - Regional Drug and Therapeutics Centre, JAZMP - Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, GBA - Gemeinsame Bundesausschuss, SMC - Scottish Medicines Consortium

¹ cena hurtowa

² obliczenia własne

³ na podstawie kursu średniego NBP z dn. 27.02.2018

Zgodnie z raportem Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC) koszt rocznej terapii lurazydonem w Wielkiej Brytanii wynosi ponad 1,1 tys. funtów (ok. 5,5 tys. zł) i jest to najniższy koszt rocznej terapii spośród wszystkich odnalezionych. Wydaje się, że ogromne różnice w cenach produktu leczniczego Latuda przekazanych AOTMiT przez MZ, w zależności od tego, czy jest to opakowanie 30 szt. czy 28 szt., zależą od kraju sprowadzania Latudy. W USA opakowanie 30 szt. jest kilkukrotnie droższe niż opakowanie 28 szt. w Europie, mimo nieznacznej różnicy w wielkości opakowania.

Koszty stosowania komparatorów, tj. olanzapiny, kwetiapiny, risperidonu, aripiprazolu i zyprazydonu, oszacowano w oparciu o komunikat DGL NFZ za okres styczeń – wrzesień 2017 r. Przyjęto średni koszt 1 DDD, będący średnią ważoną udziałem w liczbie zrefundowanych opakowań. Do obliczenia rocznego kosztu terapii 1 pacjenta przyjęto, że każdy pacjent przyjmuje 1 DDD dziennie. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Średni koszt stosowania komparatorów

Substancja czynna	Średni koszt 1 DDD ¹ [zł]	Roczny koszt terapii jednego pacjenta ^{1,3} [zł]
Olanzapina	3,14 ²	1 148,26
Kwetiapina	1,79 ²	653,22
Risperidon	1,94 ²	708,05
Aripiprazol	4,68 ²	1 709,68
Zyprazydon	3,68	1 342,75

¹ obliczenia własne na podstawie komunikatu DGL NFZ z dn. 18.12.2018 dot. informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń-wrzesień 2017 r.

² średnia ważona udziałem liczby opakowań w liczbie zrefundowanych opakowań leków zawierających wybraną substancję czynną ogółem

³ przy założeniu, że pacjent przyjmuje 1 DDD dziennie, a rok = 365,25 dnia

Najtańszym komparatorem jest kwetiapina, której koszt 1 DDD wynosi 1,79 zł, a koszt rocznej terapii to 653,22 zł. Natomiast najdroższy jest aripiprazol, którego koszty wynoszą kolejno 4,68 zł i 1 709,68 zł. Przy przyjęciu ceny opakowania Latuda 28 szt., przekazanej przez MZ, roczny koszt terapii produktem leczniczym Latuda jest ok. 5,5 raza wyższy od kosztu najdroższego komparatora (ARI) i ok. 14 razy wyższy od kosztu najtańszego

komparatora (QUE). Natomiast przy przyjęciu ceny opakowania Latuda 30 szt., przekazanej przez MZ, roczny koszt terapii jest wyższy kolejno: ok. 38 razy i ok. 99 razy.

Zgodnie z pismem NFZ (znak: DGL.036.10.2018 2018.13277.MB) w 2017 roku na refundację wybranych komparatorów przeznaczono ponad 300 mln zł – najwięcej na produkty lecznicze zawierające olanzapinę i risperidon, najmniej zaś na produkty lecznicze zawierające zyprazydon. Wartość refundacji produktów leczniczych zawierających wybrane substancje czynne w ostatnich latach, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Kwota refundacji komparatorów u pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) w latach 2015-2017

Substancja czynna	Wartość refundacji [zł]		
	2015	2016	2017
Olanzapina	122 961 435,13	121 916 435,40	125 568 396,36
Kwetiapina	19 850 355,24	18 546 522,41	18 302 112,41
Risperidon	97 360 136,68	101 993 404,50	104 967 500,90
Aripiprazol	51 270 197,28	42 948 449,67	55 794 562,53
Zyprazydon	1 998 739,26	1 855 506,31	1 709 750,35
Łącznie	293 440 863,59	287 260 318,29	306 342 322,55

W związku z niemożnością rzetelnego oszacowania na podstawie dostępnych danych liczby pacjentów, dla których miałyby być sprowadzany produkt leczniczy Latuda, w celu poglądowego przedstawienia możliwych kosztów jego refundacji założono, że odsetek pacjentów z rozpoznaniem F20 wśród wszystkich pacjentów, składających wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji będzie równy odsetkowi chorych z rozpoznaniem F20 wśród populacji ogólnej i będzie wynosił 1%³. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 21. Liczba wniosków o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji w latach 2012-2015

Liczba wniosków o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji	2012	2013	2014	2015	Średnia ^{a, b}
Ogółem (wszystkie wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji)	5 428	5 687	5 745	5 534	5 601
Pacjenci z rozpoznaniem F20 (przy założeniu, że stanowią 1%) ^a	54	57	57	55	56

^a obliczenia własne

^b średnia ważona

Źródło: Sprawozdanie z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – druk sejmowy nr 1377 (<http://orka.sejm.gov.pl/Druki8ka.nsf/0/68B09F15ADD23213C12580DF004602FC/%24File/1377.pdf>)

Do obliczenia wielkości kosztów refundacji przyjęto, że wnioski wszystkich pacjentów z rozpoznaniem F20, będą dotyczyły produktu leczniczego Latuda – na podstawie sprawozdania z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oszacowano, że będzie 56 takich pacjentów rocznie. Koszty refundacji stanowią iloczyn liczby pacjentów i kosztu rocznej terapii oszacowanego na podstawie danych przekazanych przez MZ dla jednego pacjenta. Wartość możliwej refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wartość rocznej refundacji produktu leczniczego Latuda

Liczba pacjentów	Koszt rocznej terapii	
	Opak. 28 szt. [zł]	Opak. 30 szt. [zł]
1 pacjent	9 390,58	65 065,64
56 pacjentów	525 872,48	3 643 675,84

Koszty refundacji produktu leczniczego Latuda mogą wynieść od niecałych 9,5 tys. zł do ponad 3,6 mln zł rocznie w zależności od tego, czy uwzględniono koszty opakowania 28 szt. czy opakowania 30 szt. oraz od przyjętej liczby pacjentów. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie

³ Odsetek przyjęty na podstawie opinii eksperta klinicznego: dr n. med. Wojciecha Datka

wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny produktu leczniczego Latuda oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 12.01.2018 r., znak PLD.46434.185.2018.AP (data wpływu do AOTMiT: 12.01.2018 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda zawierającego substancję czynną lurazydon, we wskazaniu: schizofrenia.

Powyższy produkt jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej (rejestracja centralna EMA), jednakże ze względu na niedostępność w obrocie na terytorium RP jest sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 poz. 2211).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Latuda (lurazydon, tabletki powlekane á 74 mg) był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego, jednak Minister Zdrowia nigdy nie wydał zgody na jego refundację. W latach 2016-2017 Minister Zdrowia wydał 3 zgody na sprowadzenie leku dla 3 indywidualnych pacjentów w wieku 19, 31 i 46 lat – łącznie sprowadzono 202 tabletki.

Produkt leczniczy Latuda (lurazydon) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

Istnieje wiele cech klinicznych schizofrenii, jednak występowanie równocześnie więcej niż kilku objawów jest rzadko spotykane. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne (ubytkowe), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania.

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

- Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii bez objawów rezydualnych - występuje w 22% przypadków,
- Nawracające epizody bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami – w 35% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze nie postępującym pomiędzy epizodami - w 8% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami - w 35% przypadków.

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (*Kiejna 2014*) – 30 (*Biała Księga 2011*) na 100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymującego zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup:

- leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperidol,
- leki drugiej generacji (atypowe), np. olanzapina, kwetiapina, rysperydon, amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, zyprazydon, sertindol

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi jest fakt, iż są one skojarzone z rzadszym występowaniem działań niepożądanych. Ponadto leki atypowe mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji jako grupy leków o szerokim spektrum działania i lepiej tolerowanych niż leki klasyczne, jednak w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów (jedynie w przypadku kłozapiny zaleca się ją w dalszych liniach leczenia, w tym w schizofrenii lekoopornej). Wg światowych wytycznych WHO mhGAP 2015 żaden z leków tej grupy nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać się na dostępności leku, koszcie terapii, preferencjach pacjenta i możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych leków. Zalecenia dotyczące konkretnych substancji pojawiają się w wytycznych głównie w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, m.in. postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała lub zaburzeń metabolicznych zaleca się stosowanie leków, które mogą w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze. Najczęściej wymieniane są tutaj zyprazydon i aripirazol (polskie wytyczne Standardy 2015, światowe WFSBP 2013, brytyjskie BAP 2016), ale także oceniana interwencja czyli lurazydon (brytyjskie BAP 2016), czy też haloperidol, amisulpryd oraz asenapina (brytyjskie BAP 2016).

Ze względu na bardzo szerokie wskazanie, jakim jest schizofrenia, ujęte w zleceniu MZ, za komparatory dla lurazydonu zdecydowano się uznać te leki spośród leków przeciwpsychotycznymi II generacji, które wg danych NFZ były zrefundowane u największej liczby pacjentów ze schizofrenią, tj. olanzapinę, risperidon i kwetiapinę, a także leki zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała/zaburzeń metabolicznych: aripirazol i zyprazydon.

Rekomendacje refundacyjne

Większość instytucji rekomenduje refundację lurazydonu, pomimo braku dodatkowych efektów zdrowotnych w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi (kwetiapina, risperidon). Jedynie SMC oraz CADTH wskazują, że lurazydon powinien być stosowany w określonych przypadkach: wg SMC – u pacjentów, u których istotne jest unikanie przyrostu masy ciała oraz metabolicznych działań niepożądanych; wg CADTH – u pacjentów, u których stosowanie tańszych leków przeciwpsychotycznych jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub są one źle tolerowane przez pacjenta. Należy również wskazać, że australijski PBAC oraz kanadyjska CADTH po pierwszej ocenie lurazydonu nie rekomendowały jego finansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów na jego skuteczność.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do niniejszego przeglądu włączono najbardziej wiarygodne i najobszerniejsze odnalezione opracowania wtórne - metaanalizę Leucht 2013, a także przegląd systematyczny Citrome 2013, który jest przywoływany w części wytycznych klinicznych. Ponadto opisano przegląd Jaeschke 2016, w którym oprócz przedstawienia wniosków płynących z metaanalizy Leucht 2013, opisano także wnioski pochodzące z późniejszych badań, nieujętych w metaanalizie Leucht 2013, dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Celem przeprowadzonej metaanalizy *Leucht 2013* było zintegrowanie dostępnych dowodów naukowych oraz stworzenie porównawczej hierarchii: skuteczności, ryzyka rezygnacji z leczenia oraz występowania głównych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Wykonano metaanalizę danych (klasyfikacja Bayesa), obejmującą bezpośrednio i pośrednio porównania pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, aby dokonać oceny 15 leków przeciwpsychotycznych i placebo w leczeniu schizofrenii.

Do analizy włączono 212 badań, których dane obejmowały łącznie 43 049 pacjentów. Sześć spośród wszystkich, uwzględnionych w metaanalizie badań dotyczyło lurazydonu: *Meltzer 2011* (lurazydon wiennej dawce 40 mg i 120 mg, olanzapina wiennej dawce 15 mg), *Nakamura 2009* (lurazydon 80 mg, placebo), *Ogasa 2012* (lurazydon 40 mg i 120 mg, placebo), *Study 049* (lurazydon 40mg i 80 mg, haloperidol 10 mg, placebo), *Study 229* (lurazydon 40 mg, 80 mg i 120 mg, placebo) oraz *Study 233* (lurazydon 80 mg i 160 mg, kwetiapina 600 mg, placebo).

Leki przeciwpsychotyczne pod względem skuteczności uszeregowano następująco (począwszy od leku najskuteczniejszego): kłozapina (CLO), amisulpryd (AMI), olanzapina (OLA), risperidon (RIS), paliperidon (PAL), zotepina (ZOT), haloperidol (HAL), kwetiapina (QUE), aripirazol (ARI), sertindol (SER), zyprazydon (ZIP), chlorpromazyna (CPZ), asenapina (ASE), **lurazydon (LUR)**, iloperidon (ILO), placebo (PLC).

W zakresie przyrostu masy ciała analizowane interwencje uszeregowano następująco w kolejności od najmniejszego do największego wpływu na wzrost masy ciała: PLC, HAL, ZIP, **LUR**, ARI, AMI, ASE, PAL, RIS, QUE, SER, CPZ, ILO, CLO, ZOT, OLA.

Analizując wyniki dotyczące lurazydonu w zakresie drugorzędowych punktów końcowych można stwierdzić, że LUR wykazuje znamienne przewagę nad OLA, QUE i RIS w zakresie występowania niższego przyrostu masy ciała. Z kolei w zakresie występowania wzrostu poziomu prolaktyny wykazano znamienne przewagę LUR tylko w porównaniu z RIS (w tym przypadku QUE i ARI były znamienne lepsze niż LUR). Natomiast w odniesieniu do wydłużenia odcinka QTc wykazano znamienne przewagę LUR w porównaniu z QUE, OLA i ZIP (nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z ARI). Biorąc pod uwagę występowanie objawów pozapiramidowych – OLA, QUE i ARI były lepiej tolerowane niż LUR, przy czym w porównaniach LUR vs RIS oraz LUR vs ZIP nie uzyskano istotności statystycznej wyniku. Ponadto nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między LUR a OLA/QUE/RIS/ZIP/ARI w przypadku punktu końcowego jakim jest sedacja.

Metaanaliza *Leucht 2013* nie obejmowała badania bezpośrednio porównującego LUR z ZIP (Potkin 2011). Według przeglądu Citrome 2013 uwzględniającego powyższe badanie efektywność kliniczna LUR jest zbliżona efektywności ZIP.

Według przeglądu Jaeschke 2016 dowody dotyczące długoterminowej skuteczności lurazydonu pozostają ograniczone. Jakkolwiek dostępne są wstępne wyniki sugerujące, że u pacjentów długotrwałe leczonych lurazydonem można zaobserwować poprawę przy stosunkowo niewielkich efektach ubocznych - głównie akatyzja i senność, występujące u ok. 10% pacjentów (Correll 2014).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych przekazanych przez MZ w piśmie zlecającym znak PLD.46434.185.2018.AP z dn. 12.01.2018 r. szacunkowa cena netto wnioskowanego opakowania produktu leczniczego Latuda á 74 mg, zawierającego 30 tabletek wynosi 5 000 zł. Pismem znak PLD.46434.185.2018.2.AP z dn. 22.01.2018 r. potwierdzono powyższe oszacowanie, natomiast zamieszczono dodatkowo informację, iż „cena sprzedaży leku Latuda do apteki” za opakowania zawierającego 28 sztuk wynosi 690 zł. Ze względu na bardzo duże rozbieżności w podanych cenach opakowań, które jedynie nieznacznie różnią się liczbą tabletek (30 tabl. vs 28 tabl.) w niniejszym opracowaniu przedstawiono dwa warianty oszacowań.

Najtańszym komparatorem jest kwetiapina, której koszt 1 DDD wynosi 1,79 zł, a koszt rocznej terapii to 653,22 zł. Natomiast najdroższy jest aripiprazol, którego koszty wynoszą kolejno 4,68 zł i 1 709,68 zł. Przy przyjęciu ceny opakowania Latuda 28 szt., przekazanej przez MZ, roczny koszt terapii produktem leczniczym Latuda jest ok. 5,5 razy wyższy od kosztu najdroższego komparatora (ARI) i ok. 14 razy wyższy od kosztu najtańszego komparatora (QUE). Natomiast przy przyjęciu ceny opakowania Latuda 30 szt., przekazanej przez MZ, roczny koszt terapii jest wyższy kolejno: ok. 38 razy i ok. 99 razy.

W związku z niemożnością rzetelnego oszacowania na podstawie dostępnych danych liczby pacjentów, dla których miałby być sprowadzany produkt leczniczy Latuda, w celu poglądowego przedstawienia możliwych kosztów jego refundacji założono, że odsetek pacjentów z rozpoznaniem F20 wśród wszystkich pacjentów, składających wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji będzie równy odsetkowi chorych z rozpoznaniem F20 wśród populacji ogólnej i będzie wynosił 1%. Do obliczenia wielkości kosztów refundacji przyjęto, że wnioski wszystkich pacjentów z rozpoznaniem F20, będą dotyczyły produktu leczniczego Latuda – na podstawie sprawozdania z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oszacowano, że będzie 56 takich pacjentów rocznie.

Koszty refundacji produktu leczniczego Latuda mogą wynieść od ponad 9 tys. zł do ponad 3,6 mln zł rocznie. Na podstawie dostępnych danych nie jest jednak możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny produktu leczniczego Latuda oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Opinie ekspertów

Według opinii eksperta klinicznego – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii dr hab. n. med. Robert Pudło „W dotychczasowych badaniach brak dowodów na zasadniczą przewagę lurazydonu nad innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, wobec czego stosowanie w ramach importu docelowego winno mieć miejsce po wyczerpaniu opcji terapeutycznych dostępnych w trybie zwykłym, tj. w przypadku nietolerancji braku skuteczności leków refundowanych w Polsce.” Również drugi ekspert kliniczny –dr n. med. Wojciech Datka

wskazał, że „lek powinien być stosowany jako lek drugiego rzutu, w wybranych populacjach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii”.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Citrome 2013	Citrome L, A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: an evidence-based medicine approach, CNS Drugs. 2013 Nov;27(11):879-911
Jaeschke 2016	Jaeschke RR, Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Styczeń K, Datka W, Lurasidone: The 2016 update on the pharmacology, efficacy and safety profile, Pharmacol Rep. 2016 Aug;68(4):748-55
Leucht 2013	Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM, Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951-62
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2015	Final Appraisal Recommendation, Advice No: 0115 – February 2015, Lurasidone (Latuda) 18.5 mg, 37 mg and 74 mg film-coated tablets http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1142
GBA 2015	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lurasidon, 16. April 2015 https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/147/
HAS 2014	Haute Autorite de Sante, Commission De La Transparence, Avis 19 novembre 2014: Latuda 18,5 mg, 37 mg, 74 mg https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1792838/fr/latuda-lurasidone-antipsychotique-par-voie-orale
PBAC 2015	March 2015 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/lurasidone-psd-march-2015.docx
PBAC 2014	March 2014 PBAC Meeting Outcomes – "1st time" decisions not to recommend http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/pbac-recommendations-march-2014
SMC 2014	SMC No. (994/14), lurasidone, 18.5mg, 37mg, 74mg film-coated tablets (Latuda), 13 October 2014 https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/994_14_lurasidone_Latuda
ZN 2014	GVS-rapport 14/16, lurasidon (Latuda), 02 juli 2014 https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2014/07/02/lurasidon-latuda-bij-schizofrenie-bij-volwassenen/Lurasidon+Latuda+bij+schizofrenie+bij+volwassenen.pdf
Standardy 2015	Jarema M. et al., Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Gdańsk 2015, wyd. Via Medica
WFSBP 2013	Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects., World J Biol Psychiatry. 2013 Feb;14(1):2-44 http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guidelines_Part2_2013.pdf
WHO mhGAP 2015	WHO mhGAP Guideline Update, Update of the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Guideline for Mental, Neurological and Substance use Disorders, May 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204132/1/9789241549417_eng.pdf?ua=1&ua=1 http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/q14/en/
NICE 2014	Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, Clinical guideline, Published: 12 February 2014, https://www.nice.org.uk/guidance/cg178
BAP 2016	Cooper SJ, Reynolds GP; With expert co-authors (in alphabetical order): Barnes T, England E, Haddad PM, Heald A et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. J Psychopharmacol. 2016 Aug;30(8):717-48 https://bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Metabolic.pdf
RANZCP 2016	Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, Aust N Z J Psychiatry. 2016 May;50(5):410-72 http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867416641195
CADTH 2013.1	Common Drug Review, Final CDEC recommendation, Lurasidone, January 23, 2013 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Latuda_Jan-25-13_e.pdf
CADTH 2013.2	Common Drug Review, Final CDEC recommendation, Lurasidone resubmission, December 20, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf
Pozostałe publikacje	

Apteka internetowa kiwidrug.com	https://www.kiwidrug.com/online_doctor/latuda/ (data dostępu: 5.03.2018)
AWA Xeplion	<p>Analiza weryfikacyjna Xeplion (palmitynian paliperidonu) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (AOTMiT-OT-4350-19/2015)</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/087/AWA/087_AWA_OT_4350_19_Xeplion_Schizofrenia_2015.08.21.pdf (data dostępu 29.01.2018 r.)</p> <p>http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/087/AWA/087_AWA_OT_4350_19_Xeplion_Schizofrenia_2015.08.21.pdf (data dostępu: 29.01.2018 r.)</p>
Biała Księga 2011	<p>Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011.</p> <p>http://studylibpl.com/doc/602210/bia%C5%82a-ksi%C4%99ga---osoby-choruj%C4%85ce-na-schizofrenie-w-polsce (data dostępu: 29.01.2018 r.)</p>
Harvey 2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425313/ (data dostępu: 5.03.2018)
JAZMP 2016	http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/seznami/SFE/Cene/cene_20160210.pdf (data dostępu: 5.03.2018)
JAZMP 2016	http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/seznami/SFE/Cene/cene_20160210.pdf (data dostępu: 5.03.2018)
Kiejna 2014	<p>Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf (data dostępu: 12.08.2018 r.)</p>
Meder 2004	Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. Przew Lek 2004;5:52-59.
Porównywarka cen leków na receptę	https://www.goodrx.com/latuda?form=tablet&dosage=80mg&quantity=30&days_supply=&label_override=Latuda (data dostępu: 5.03.2018)
RDTC 2017	http://gmmmq.nhs.uk/docs/cost_comparison_charts.pdf (data dostępu: 5.03.2018)
RDTC 2017	http://gmmmq.nhs.uk/docs/cost_comparison_charts.pdf (data dostępu: 5.03.2018)
Szpital Johna Hopkinsa	https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_Psychiatry_Guide/787137/all/Second_Generation_Neuroleptics (data dostępu: 5.03.2018)
Wright 2008	Wright P., Stern J., Phelan M., Psychiatria. Sedno. Tom 1, red. wyd. polskiego Rybakowski J., Rybakowski F., ELSEVIER Urban & Partner, Wrocław 2005

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 23 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Lurasidone	326
2	Lurasidone [MeSH terms]	164
3	Latuda	173
4	#1 OR #2 OR #3	327
5	Schizophrenia	130 024
6	Schizophrenia [MeSH terms]	96 459
7	#5 OR #6	130 024
8	#4 AND #7	174
9	#4 AND #7 AND "humans" [Filter]	111

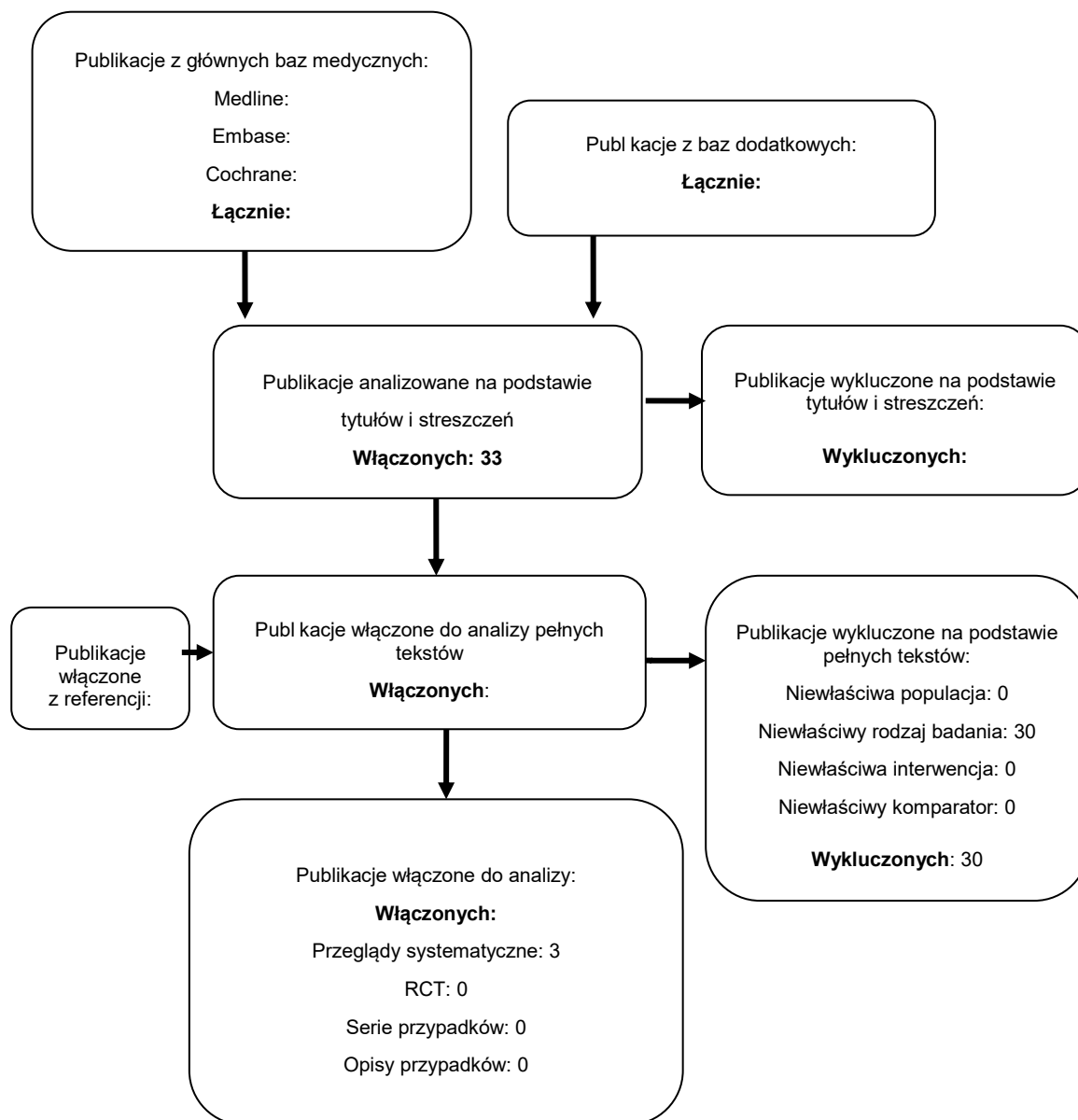
Tabela 24 Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lurasidone.mp. or exp Lurasidone Hydrochloride/	325
2	latuda.mp.	11
3	#1 OR #2	325
4	exp SCHIZOPHRENIA/ or schizophrenia.mp.	129 342
5	#3 AND #4	172
6	Limit #5 to humans	109

Tabela 25 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2018)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lurasidone:ti,ab,kw	271
2	lurasidone	285
3	#1 or #2	285
4	Latuda:ti,ab,kw	6
5	Latuda	6
6	#4 or #5	6
7	#3 or #6	285
8	"schizophrenia":ti,ab,kw	11 894
9	schizophrenia	12 994
10	#8 or #9	12 999
11	#7 and #10	147

Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



13.2. Refundowane technologie alternatywne

Tabela 26. Produkty lecznicze zawierające substancje stosowane w leczeniu schizofrenii, refundowane w ramach refundacji aptecznej w analizowanym wskazaniu (dane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26.02.2018 r.)

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Amisulpridum	Amisan, tabl., 200 mg	Schizofrenia	44,17	46,38	55,86	ryczałt	3,20
	Amisan, tabl., 200 mg	Schizofrenia	94,93	99,68	113,16	ryczałt	3,20
	Amisan, tabl., 400 mg	Schizofrenia	94,93	99,68	113,16	ryczałt	3,20
	Amisan, tabl., 400 mg	Schizofrenia	192,24	201,85	219,33	ryczałt	6,40
	Amisan, tabl., 50 mg	Schizofrenia	23,76	24,95	28,29	ryczałt	6,10
	Amsulgen, tabl., 200 mg	Schizofrenia	45,36	47,63	56,58	ryczałt	3,73
	Amsulgen, tabl., 400 mg	Schizofrenia	90,72	95,26	108,74	ryczałt	3,20
	ApoSuprid, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia	47,95	50,35	56,58	ryczałt	6,45
	ApoSuprid, tabl. powł., 400 mg	Schizofrenia	95,90	100,70	113,16	ryczałt	4,22
	Solian, tabl., 100 mg	Schizofrenia	23,76	24,95	28,29	ryczałt	6,10
	Solian, tabl., 200 mg	Schizofrenia	47,52	49,90	56,58	ryczałt	6,00
	Solian, tabl., 200 mg	Schizofrenia	43,74	45,93	55,41	ryczałt	3,20
	Solian, tabl. powł., 400 mg	Schizofrenia	95,04	99,79	113,16	ryczałt	3,31
Aripirazolum	Abilify, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,62	115,10	128,95	ryczałt	3,40
	Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripirazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	1140,48	1197,50	1239,94	bezpłatny do limitu	0,00
	Apra, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	72,73	76,37	85,97	ryczałt	5,51
	Apra, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	155,41	163,18	171,94	ryczałt	11,13
	Apra, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	233,12	244,78	257,91	ryczałt	10,89
	Apra, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,62	115,10	128,95	ryczałt	3,40
	Apra, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	233,12	244,78	257,91	ryczałt	10,89
	Apra, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	349,67	367,15	386,86	ryczałt	10,08
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi	Schizofrenia; Choroba afektywna	72,73	76,37	85,97	ryczałt	5,51	

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	w jamie ustnej, 10 mg	dwubiegunowa					
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	155,41	163,18	171,94	ryczałt	11,13
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	233,12	244,78	257,91	ryczałt	10,89
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,62	115,10	128,95	ryczałt	3,40
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	233,12	244,78	257,91	ryczałt	10,89
	Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	349,68	367,16	386,86	ryczałt	10,09
	Aribit, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	151,45	159,02	171,94	ryczałt	6,97
	Aribit, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	111,50	117,08	128,95	ryczałt	5,38
	Aribit, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	233,27	244,93	257,91	ryczałt	11,04
	Aribit, tabl., 30 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	466,55	489,88	513,49	ryczałt	11,95
	Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	111,50	117,08	128,95	ryczałt	5,38
	Aricogan, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	78,73	82,67	96,72	ryczałt	3,20
	Aripilek, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	72,90	76,55	85,97	ryczałt	5,69
	Aripilek, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,62	115,10	128,95	ryczałt	3,40
	Aripilek, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	115,99	121,79	136,24	ryczałt	3,20
	Aripilek, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	226,80	238,14	256,19	ryczałt	5,97
	Aripilek, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	231,98	243,58	262,03	ryczałt	6,40
	Aripilek, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	363,96	382,16	403,59	ryczałt	9,60
	Aripilek, tabl., 30 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	226,80	238,14	256,19	ryczałt	5,97
	Aripiprazole Accord, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	50,39	52,91	64,82	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Accord, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	112,90	118,55	134,46	ryczałt	3,98
	Aripiprazole Accord, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	42,31	44,43	54,48	ryczałt	3,20

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Aripiprazole Accord, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	93,43	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Accord, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	169,34	177,81	195,86	ryczałt	5,97
	Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	116,42	122,24	128,95	ryczałt	10,55
	Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	232,85	244,49	257,91	ryczałt	10,60
	Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	52,90	55,55	67,47	ryczałt	3,20
	Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	105,81	111,10	127,01	ryczałt	3,98
	Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,68	41,66	51,71	ryczałt	3,20
	Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,36	83,33	97,38	ryczałt	3,20
	Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	158,72	166,66	184,70	ryczałt	5,97
	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	69,50	72,98	84,89	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	146,66	153,99	169,90	ryczałt	3,98
	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	108,00	113,40	127,45	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Sandoz, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	108,00	113,40	127,45	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	225,66	236,94	254,99	ryczałt	5,97
	Aripiprazole STADA, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	81,00	85,05	99,10	ryczałt	3,20
	Aripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,92	112,27	126,32	ryczałt	3,20
	Aripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	213,84	224,53	242,58	ryczałt	5,97
	Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,40	119,07	133,52	ryczałt	3,20
	Aripiprazole Zentiva, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	124,20	130,41	128,95	ryczałt	18,71
	Aripsan, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,68	80,51	92,11	ryczałt	4,03
	Aripsan, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	119,88	125,87	138,17	ryczałt	5,35
	Aripsan, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,68	80,51	92,11	ryczałt	4,03
	Arypiprazol Glenmark, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,08	114,53	128,58	ryczałt	3,20
	Aryzalera, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna	70,53	74,06	85,97	ryczałt	3,20

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
		dwubiegunowa					
	Aryzalera, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	148,82	156,26	171,94	ryczałt	4,22
	Aryzalera, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	84,24	88,45	102,50	ryczałt	3,20
	Aryzalera, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	109,62	115,10	128,95	ryczałt	3,40
	Aryzalera, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	227,88	239,27	257,32	ryczałt	5,97
	Aryzalera, tabl., 30 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	224,64	235,87	253,92	ryczałt	5,97
	Aryzalera, tabl., 30 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	449,28	471,74	495,35	ryczałt	11,95
	Asduter, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	108,00	113,40	127,45	ryczałt	3,20
	Explemed, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	116,63	122,46	128,95	ryczałt	10,76
	Explemed, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	226,80	238,14	256,19	ryczałt	5,97
	Explemed Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	116,63	122,46	128,95	ryczałt	10,76
	Lemilvo, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	108,00	113,40	127,45	ryczałt	3,20
	Lemilvo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	108,00	113,40	127,45	ryczałt	3,20
	Lemilvo, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	216,00	226,80	244,85	ryczałt	5,97
	Preheftari, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	55,45	58,22	70,13	ryczałt	3,20
	Preheftari, tabl., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	83,17	87,33	101,38	ryczałt	3,20
	Preheftari, tabl., 30 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	166,34	174,66	192,71	ryczałt	5,97
	Preheftari, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	27,72	29,11	37,16	ryczałt	3,20
Chlorpromazinum	Fenactil, krople doustne, roztwór, 40 mg/g	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	2,94	3,09	4,33	bezpłatny do limitu	0,00
Clozapinum	Clopizam, tabl., 100 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	19,35	20,32	25,86	bezpłatny do limitu	0,00
	Clopizam, tabl., 25 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	4,84	5,08	7,10	bezpłatny do limitu	0,00
	Klozapol, tabl., 100 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	25,81	27,10	28,40	bezpłatny do limitu	4,25
	Klozapol, tabl., 25 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	9,72	10,21	7,10	bezpłatny do limitu	5,13
Haloperidolum	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50		27,43	28,80	35,62	30%	10,69

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	mg/ml						
	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	27,43	28,80	35,62	bezpłatny do limitu	0,00
	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	2,28	2,39	3,34	30%	1,00
	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	2,28	2,39	3,34	bezpłatny do limitu	0,00
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	4,16	4,37	3,85	30%	2,83
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	4,16	4,37	3,85	bezpłatny do limitu	1,67
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	10,26	10,77	14,42	30%	4,33
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	10,26	10,77	14,42	bezpłatny do limitu	0,00
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	4,32	4,54	3,34	30%	3,15
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	4,32	4,54	3,34	bezpłatny do limitu	2,15
Olanzapinum	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	56,16	58,97	71,50	ryczałt	3,20
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	84,24	88,45	103,00	ryczałt	4,48
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	112,32	117,94	134,47	ryczałt	5,97
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	28,08	29,48	38,01	ryczałt	3,20
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	158,76	166,70	183,23	ryczałt	5,97
	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,21	41,17	46,61	ryczałt	6,29
	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,38	83,35	93,21	ryczałt	5,87
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	73,44	77,11	89,64	ryczałt	3,20
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,40	119,07	133,62	ryczałt	4,48	

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	ustnej, 15 mg						
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	153,36	161,03	177,56	ryczałt	5,97
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	34,56	36,29	44,82	ryczałt	3,20
	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,84	41,83	46,61	ryczałt	6,95
	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,85	41,84	46,61	ryczałt	6,96
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	91,91	ryczałt	3,20
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,72	38,56	46,61	ryczałt	3,68
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	279,50	293,48	313,04	ryczałt	10,45
	Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	261,36	274,43	293,99	ryczałt	10,45
	Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	149,36	156,83	173,36	ryczałt	5,97
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,27	38,08	46,61	ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	139,75	146,74	162,30	ryczałt	5,23
	Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	130,68	137,21	152,77	ryczałt	5,23
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	41,04	43,09	55,62	ryczałt	3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	61,56	64,64	79,19	ryczałt	4,48
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	20,52	21,55	30,08	ryczałt	3,20
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające	Schizofrenia; Choroba afektywna	83,00	87,15	93,21	ryczałt	9,67

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	dwubiegunowa					
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	125,28	131,54	139,82	ryczałt	10,75
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	166,86	175,20	186,42	ryczałt	11,28
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	40,19	42,20	46,61	ryczałt	7,32
	Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	211,68	222,26	241,82	ryczałt	10,45
	Olanzaran, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	63,72	66,91	79,44	ryczałt	3,20
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	63,72	66,91	79,44	ryczałt	3,20
	Olanzaran, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	31,86	33,45	41,98	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	58,32	61,24	73,77	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	73,76	77,45	89,98	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	62,64	65,77	78,30	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	31,32	32,89	41,42	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	34,67	36,40	44,93	ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	29,16	30,62	39,15	ryczałt	3,20
	Olazax, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
	Olazax, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,15	37,96	46,49	ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	118,80	124,74	139,29	ryczałt	4,48
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	162,00	170,10	186,42	ryczałt	6,18
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,15	37,96	46,49	ryczałt	3,20
	Olpinat, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,45	79,22	91,75	ryczałt	3,20
	Olpinat, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	37,72	39,61	46,61	ryczałt	4,73

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	319,68	335,66	356,23	ryczałt	11,95
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	83,00	87,15	93,21	ryczałt	9,67
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	84,24	88,45	99,87	ryczałt	4,60
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	167,40	175,77	186,42	ryczałt	11,85
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	168,48	176,90	193,72	ryczałt	6,40
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	268,92	282,37	299,60	ryczałt	11,35
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	159,84	167,83	184,36	ryczałt	5,97
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	40,50	42,53	46,61	ryczałt	7,65
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	42,12	44,23	49,93	ryczałt	6,32
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	83,00	87,15	93,21	ryczałt	9,67
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	84,24	88,45	99,87	ryczałt	4,60
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	133,00	139,65	149,80	ryczałt	9,63
	Ranofren, tabl., 10 mg	Schizofrenia	84,78	89,02	93,21	ryczałt	11,54
	Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	73,44	77,11	89,64	ryczałt	3,20
	Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,72	38,56	46,61	ryczałt	3,68
	Zalasta, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	52,92	55,57	68,10	ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	82,08	86,18	93,21	ryczałt	8,70
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	82,08	86,18	93,21	ryczałt	8,70
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	70,20	73,71	86,24	ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,29	111,60	116,51	ryczałt	12,36
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,29	111,60	116,51	ryczałt	12,36
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	212,59	223,22	233,03	ryczałt	15,21
	Zalasta, tabl., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	212,59	223,22	233,03	ryczałt	15,21

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	124,20	130,41	139,82	ryczałt	9,62
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	318,88	334,82	349,54	ryczałt	16,54
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	165,24	173,50	186,42	ryczałt	9,58
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	425,17	446,43	466,05	ryczałt	17,89
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	41,04	43,09	46,61	ryczałt	8,21
	Zalasta, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	41,04	43,09	46,61	ryczałt	8,21
	Zalasta, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	26,46	27,78	36,31	ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	53,11	55,77	58,26	ryczałt	10,25
	Zalasta, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	53,11	55,77	58,26	ryczałt	10,25
	Zalasta, tabl., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,29	111,60	116,51	ryczałt	12,36
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,29	111,60	116,51	ryczałt	12,36
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	339,42	356,39	377,53	ryczałt	12,80
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	91,11	95,67	99,87	ryczałt	11,82
	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	91,11	95,67	99,87	ryczałt	11,82
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	273,43	287,10	299,60	ryczałt	16,08
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	169,71	178,20	195,02	ryczałt	6,40
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	45,55	47,83	49,93	ryczałt	9,92
	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	45,55	47,83	49,93	ryczałt	9,92
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	136,72	143,56	149,80	ryczałt	13,54
	Zolafren, kaps. twarde, 7.5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	68,33	71,75	74,90	ryczałt	11,04
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	316,80	332,64	353,21	ryczałt	11,95
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	85,04	89,29	93,21	ryczałt	11,81

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	239,76	251,75	270,30	ryczałt	8,96
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	475,20	498,96	523,56	ryczałt	17,92
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	127,56	133,94	139,82	ryczałt	13,15
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	359,64	377,62	399,20	ryczałt	13,44
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	633,59	665,27	693,91	ryczałt	23,89
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	170,07	178,57	186,42	ryczałt	14,65
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	479,52	503,50	528,10	ryczałt	17,92
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	158,39	166,31	182,84	ryczałt	5,97
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	42,52	44,65	46,61	ryczałt	9,77
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	119,88	125,87	139,82	ryczałt	5,08
	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	82,56	86,69	99,51	ryczałt	3,20
	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	247,85	260,24	279,22	ryczałt	9,60
	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	127,33	133,70	148,68	ryczałt	4,80
	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	374,71	393,45	415,67	ryczałt	14,40
	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	176,58	185,41	199,74	ryczałt	8,89
	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	503,50	528,68	554,15	ryczałt	19,20
	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,20	41,16	49,93	ryczałt	3,25
	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	122,96	129,11	144,09	ryczałt	4,80
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	77,72	81,61	93,21	ryczałt	4,12
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	162,00	170,10	186,42	ryczałt	6,18
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	119,75	125,74	139,82	ryczałt	4,95

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	mg						
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	246,76	259,10	277,65	ryczałt	8,96
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	161,48	169,55	186,08	ryczałt	5,97
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	333,85	350,54	371,11	ryczałt	11,95
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,89	38,73	46,61	ryczałt	3,85
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	63,18	66,34	78,87	ryczałt	3,20
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	104,76	110,00	124,55	ryczałt	4,48
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	121,24	127,30	143,83	ryczałt	5,97
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	31,32	32,89	41,42	ryczałt	3,20
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	583,20	612,36	634,15	ryczałt	9,22
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	833,14	874,80	905,93	ryczałt	6,44
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów	1124,74	1180,98	1223,00	ryczałt	4,32

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
		psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego					
Quetiapinum	Alcreno, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	16,20	17,01	22,25	ryczałt	3,43
	Alcreno, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	32,40	34,02	42,47	ryczałt	3,20
	Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	32,40	34,02	42,47	ryczałt	3,20
	Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	69,12	72,58	85,02	ryczałt	3,20
	Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	4,32	4,54	5,56	ryczałt	4,16
	Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	103,68	108,86	123,31	ryczałt	4,80
	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	42,11	44,22	44,50	ryczałt	11,37
	ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	84,22	88,43	89,00	ryczałt	15,07
	ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia, Choroba afektywna dwubiegunowa	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99
	Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	44,71	46,95	57,40	ryczałt	3,20
	Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	59,62	62,60	75,04	ryczałt	3,20
	Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	89,42	93,89	108,35	ryczałt	4,80
	Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	119,23	125,19	141,63	ryczałt	6,40
	Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	7,45	7,82	11,13	ryczałt	3,37
	Atrolak, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	14,90	15,65	21,12	ryczałt	3,20
	Bonogren, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	34,34	36,06	44,50	ryczałt	3,21
	Bonogren, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	72,92	76,57	89,00	ryczałt	3,21
	Bonogren, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99
	Bonogren, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	111,89	117,48	131,93	ryczałt	4,80
	Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	68,04	71,44	83,88	ryczałt	3,20
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	103,68	108,86	123,31	ryczałt	4,80	
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	140,40	147,42	163,86	ryczałt	6,40	

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	uwalnianiu, 400 mg						
	Etiagen, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
	Etiagen, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	79,92	83,92	89,00	ryczałt	10,56
	Etiagen, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	36,94	38,79	44,50	ryczałt	5,94
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	55,08	57,83	66,75	ryczałt	4,73
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	73,44	77,11	89,00	ryczałt	3,75
	Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	9,18	9,64	11,13	ryczałt	5,19
	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	37,80	39,69	44,50	ryczałt	6,84
	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
	Kefrenex, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,35	5,62	5,56	ryczałt	5,24
	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
	Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,91	41,91	44,50	ryczałt	9,06
	Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	77,22	81,08	89,00	ryczałt	7,72
	Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,89	6,18	5,56	ryczałt	5,80
	Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	117,18	123,04	133,50	ryczałt	8,79
	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	56,68	59,51	66,75	ryczałt	6,41
	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,58	79,36	89,00	ryczałt	6,00
	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,38	119,05	133,50	ryczałt	4,80
	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	151,18	158,74	175,18	ryczałt	6,40
	Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	18,88	19,82	22,25	ryczałt	6,24
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	64,80	68,04	74,17	ryczałt	8,18
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	19,76	20,75	22,25	ryczałt	7,17
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna	129,60	136,08	148,33	ryczałt	8,19

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
		dwubiegunowa					
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	38,34	40,26	44,50	ryczałt	7,41
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	77,76	81,65	89,00	ryczałt	8,29
	Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	20,09	21,09	18,54	ryczałt	10,56
	Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	112,32	117,94	132,39	ryczałt	4,80
	Ketrel, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	41,04	43,09	44,50	ryczałt	10,24
	Ketrel, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	83,16	87,32	89,00	ryczałt	13,96
	Ketrel, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,86	6,15	5,56	ryczałt	5,77
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnieniu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	74,74	78,48	89,00	ryczałt	5,12
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnieniu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	112,10	117,71	132,16	ryczałt	4,80
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnieniu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	149,47	156,94	173,37	ryczałt	6,40
	Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnieniu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	9,34	9,81	11,13	ryczałt	5,36
	Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	41,80	43,89	44,50	ryczałt	11,04
	Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	83,81	88,00	89,00	ryczałt	14,64
	Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,52	5,80	5,56	ryczałt	5,42
	Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	125,82	132,11	133,50	ryczałt	17,86
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 150 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	56,62	59,45	66,75	ryczałt	6,35
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,49	79,26	89,00	ryczałt	5,90
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,24	118,90	133,35	ryczałt	4,80
	Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnieniu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	18,87	19,81	22,25	ryczałt	6,23
	Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	42,12	44,23	44,50	ryczałt	11,38
	Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	63,18	66,34	66,75	ryczałt	13,24
	Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	84,24	88,45	89,00	ryczałt	15,09
	Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	6,08	6,38	5,56	ryczałt	6,00

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	125,76	132,05	133,50	ryczałt	17,80
	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	56,70	59,54	66,75	ryczałt	6,44
	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
	Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	151,20	158,76	175,20	ryczałt	6,40
	Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
	Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	78,84	82,78	89,00	ryczałt	9,42
	Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,62	5,90	5,56	ryczałt	5,52
	Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	117,83	123,72	133,50	ryczałt	9,47
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
	Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
	Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	151,20	158,76	175,20	ryczałt	6,40
	Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	18,90	19,85	22,25	ryczałt	6,27
	Quentapil, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,52	5,80	5,56	ryczałt	5,42
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	39,95	41,95	44,50	ryczałt	9,10
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	80,64	84,67	89,00	ryczałt	11,31
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 25 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	5,12	5,38	5,56	ryczałt	5,00
	Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	120,96	127,01	133,50	ryczałt	12,76
	Setinin, tabl. powł., 100 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	37,80	39,69	44,50	ryczałt	6,84
	Setinin, tabl. powł., 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
	Setinin, tabl. powł., 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	113,38	119,05	133,50	ryczałt	4,80
	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	71,28	74,84	87,28	ryczałt	3,20
	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	106,92	112,27	126,72	ryczałt	4,80
	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	142,56	149,69	166,13	ryczałt	6,40

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	17,82	18,71	22,25	ryczałt	5,13
	Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	13,39	14,06	3,86	ryczałt	14,51
	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	17,17	18,03	7,72	ryczałt	16,74
	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	12,66	13,29	7,72	ryczałt	12,00
	Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	26,30	27,62	14,41	ryczałt	24,73
	Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	10,80	11,34	1,93	ryczałt	11,89
	Acurenal, tabl. powł., 10 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	11,18	11,74	3,86	ryczałt	12,19
	Acurenal, tabl. powł., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	15,34	16,11	7,72	ryczałt	14,82
	Acurenal, tabl. powł., 40 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	25,26	26,52	15,44	ryczałt	23,32
	Acurenal, tabl. powł., 5 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	8,10	8,51	1,93	ryczałt	9,06
	Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	12,84	13,48	7,72	ryczałt	12,19
Risperidonum	Orizon, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	6,48	6,80	9,56	ryczałt	3,20
	Orizon, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
	Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	Schizofrenia	31,32	32,89	41,04	ryczałt	3,20
	Orizon, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	32,40	34,02	43,04	ryczałt	3,20
	Orizon, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	48,60	51,03	62,31	ryczałt	3,84
	Orizon, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	64,80	68,04	81,06	ryczałt	5,12
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	Schizofrenia	9,40	9,87	13,63	ryczałt	3,20
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	Schizofrenia	18,79	19,73	25,62	ryczałt	3,20

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	Schizofrenia	28,19	29,60	37,19	ryczałt	3,20
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	Schizofrenia	37,58	39,46	48,48	ryczałt	3,20
	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	6,86	7,20	9,96	ryczałt	3,20
	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	14,23	14,94	19,46	ryczałt	3,20
	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	22,25	23,36	29,25	ryczałt	3,20
	Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	30,24	31,75	38,77	ryczałt	3,20
	Risperidone Farmax, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	5,40	5,67	8,43	ryczałt	3,20
	Risperidone Farmax, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	10,80	11,34	15,86	ryczałt	3,20
	Risperidone Farmax, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	7,32	7,69	10,30	ryczałt	3,35
	Risperon, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	22,00	23,10	28,99	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	15,02	15,77	20,29	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	45,82	48,11	57,13	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	21,98	23,08	28,97	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	72,85	76,49	87,77	ryczałt	3,84
	Risperon, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	29,30	30,77	37,79	ryczałt	3,20
	Risperon, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	97,41	102,28	115,30	ryczałt	5,12
	Rispolept, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	7,33	7,70	10,30	ryczałt	3,36
	Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	Schizofrenia	36,86	38,70	46,85	ryczałt	3,20
	Rispolept, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	15,03	15,78	20,30	ryczałt	3,20
	Rispolept, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	21,99	23,09	28,98	ryczałt	3,20
	Rispolept, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	29,31	30,78	37,80	ryczałt	3,20
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	288,90	303,35	319,26	ryczałt	7,37
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	433,35	455,02	478,89	ryczałt	3,20
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów	577,80	606,69	634,36	ryczałt	3,20

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego					
	Ryspolit, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	7,18	7,54	10,30	ryczałt	3,20
	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	Schizofrenia	36,86	38,70	46,85	ryczałt	3,20
	Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	Schizofrenia	10,69	11,22	14,98	ryczałt	3,20
	Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	15,23	15,99	20,51	ryczałt	3,20
	Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	23,00	24,15	30,04	ryczałt	3,20
	Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	30,78	32,32	39,34	ryczałt	3,20
	Speridan 1 mg, tabl. powł., 1 mg	Schizofrenia	5,40	5,67	8,43	ryczałt	3,20
	Speridan 2 mg, tabl. powł., 2 mg	Schizofrenia	10,80	11,34	15,86	ryczałt	3,20
	Speridan 3 mg, tabl. powł., 3 mg	Schizofrenia	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
	Speridan 4 mg, tabl. powł., 4 mg	Schizofrenia	21,60	22,68	29,70	ryczałt	3,20
	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	Schizofrenia	6,05	6,35	9,11	ryczałt	3,20
	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	Schizofrenia	13,39	14,06	19,33	ryczałt	3,20
	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	Schizofrenia	12,10	12,71	17,23	ryczałt	3,20
	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	Schizofrenia	26,78	28,12	36,27	ryczałt	3,20
Ziprasidonum	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	Schizofrenia	185,22	194,48	211,84	ryczałt	5,97
Zuclopenthixolum	Clopixol, tabl. powł., 10 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	23,94	25,14	20,76	bezpłatny do limitu	9,33
	Clopixol, tabl. powł., 25 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	41,04	43,09	51,90	bezpłatny do limitu	0,00
	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	12,96	13,61	14,19	bezpłatny do limitu	3,46
	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	120,96	127,01	141,86	bezpłatny do limitu	0,00
Flupentixolum	Fluanxol, tabl. powł., 0.5 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	11,01	11,56	6,40	ryczałt	10,42
	Fluanxol, tabl. powł., 3 mg	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	29,70	31,19	38,37	ryczałt	3,20
	Fluanxol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	10,26	10,77	14,42	ryczałt	3,20

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Wskazanie	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Sertindol	Serdolect, tabl. powl., 12 mg	Schizofrenia	241,32	253,39	271,80	ryczałt	3,20
	Serdolect, tabl. powl., 16 mg	Schizofrenia	321,75	337,84	358,21	ryczałt	3,20
	Serdolect, tabl. powl., 4 mg	Schizofrenia	80,44	84,46	97,18	ryczałt	3,20

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy