

# Lurazydon (Latuda<sup>®</sup>) w leczeniu schizofrenii

Analiza problemu decyzyjnego

## Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Wkład pracy

[REDACTED] – opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę [REDACTED]  
Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

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

## Zamawiający

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

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>6</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	7
2.1.1 Etiologia i patogeneza .....	7
2.1.2 Rozpoznanie .....	7
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	8
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	9
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	10
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	11
2.2 Wybór populacji docelowej .....	14
<b>3 Interwencja - lurazydon (Latuda®)</b> .....	<b>15</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	15
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	15
3.1.2 Mechanizm działania .....	16
3.1.3 Zarejestrowane wskazania .....	16
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania .....	16
3.1.5 Przeciwwskazania.....	17
3.1.6 Przedawkowanie .....	18
3.1.7 Działania niepożądane .....	18
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii .....	22
3.1.9 Kompetencje personelu.....	22
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	22
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	25
3.2.1 Warunki refundacji lurazydonu .....	25
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla lurazydonu .....	25
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT .....	27
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	38
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	39
<b>4 Komparator</b> .....	<b>43</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora.....	43
4.2 Charakterystyka komparatora .....	44
4.2.1 Olanzapina .....	44
4.2.1.1 Dawkowanie w schizofrenii .....	44
4.2.1.2 Przeciwwskazania .....	44

4.2.1.3	Działania niepożądane .....	45
4.2.1.4	Przedawkowanie .....	45
4.2.1.5	Mechanizm działania .....	45
4.2.2	Kwetiapina .....	46
4.2.2.1	Dawkowanie w schizofrenii .....	47
4.2.2.2	Przeciwwskazania .....	47
4.2.2.3	Działania niepożądane .....	47
4.2.2.4	Przedawkowanie .....	47
4.2.2.5	Mechanizm działania .....	48
4.2.3	Arypiprazol .....	48
4.2.3.1	Dawkowanie w schizofrenii .....	49
4.2.3.2	Przeciwwskazania .....	49
4.2.3.3	Działania niepożądane .....	49
4.2.3.4	Przedawkowanie .....	49
4.2.3.5	Mechanizm działania .....	50
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>55</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>72</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>73</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>74</b>

## Skróty i akronimy

<b><sup>14</sup>C</b>	Izotop węgla
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. <i>Area Under the Curve</i> )
<b>CGI-S</b>	Skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression Severity of Illness</i> )
<b>CHPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>C<sub>max</sub></b>	Maksymalne stężenie leku
<b>CrCl</b>	Klirens kreatyniny
<b>CYP3A4</b>	Cytochrom P450 3A4
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiograf
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPS</b>	Objawy pozapiramidowe (ang. <i>Extrapyramidal Symptoms</i> )
<b>ESRD</b>	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>End Stage Renal Disease</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U. S. Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HDL</b>	Lipoproteina wysokiej gęstości
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>LAI</b>	Długodziałające leki przeciwpsychotyczne (ang. <i>Long-Acting Injectable Drugs</i> )
<b>LDL</b>	Lipoproteina niskiej gęstości
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NMS</b>	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. <i>Neuroleptic Malignant Syndrome</i> )
<b>PANSS</b>	Skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i> )
<b>PET</b>	Pozytonowa Tomografia Emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>QRS</b>	Największy zespół załamekó EKG
<b>QT</b>	Odstęp QT
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>Rp</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego „lek wydawany z przepisu lekarza”
<b>SPECT</b>	Tomografia Emisyjna Pojedynczego Fotonu (ang. <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i> )
<b>VTE</b>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. <i>Venous Thromboembolism</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lurazydonu (Latuda®) w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, która dotyka ponad 50 mln ludzi na świecie. Przyczyny rozwoju psychozy nie są do końca poznane. Jest ona następstwem złożonych interakcji pomiędzy czynnikami dziedzicznymi, indywidualnymi oraz środowiskowymi. Osoby chore na schizofrenię i niepoddane terapii, całkowicie izolują się od otoczenia, tracą przyjaciół, możliwość nauki, wykonywania pracy zawodowej oraz zdolność skutecznego porozumiewania się. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) świadomość i zdolności intelektualne osób chorych są na ogół utrzymane, jednak w miarę upływu czasu mogą wystąpić pewne deficyty poznawcze. W większości przypadków przebieg schizofrenii ma charakter nawracający, okresowo pojawiają się zaostrzenia choroby poprzedzone okresami poprawy. U części chorych pomiędzy okresami choroby objawy ustępują niemal całkowicie, natomiast u innych choroba przebiega w sposób przewlekły i wciąż postępujący, z okresowymi zaostrzeniami.

W Polsce nie przeprowadzono dotychczas badań epidemiologicznych nad schizofrenią. Brak jest także centralnego rejestru chorych na schizofrenię, dlatego na podstawie różnych źródeł szacuje się, iż liczba chorych mieści się w przedziale 335 000-385 000, z czego połowa to pacjenci niezdiagnozowani, a tym samym nieotrzymujący właściwej opieki.

Odpowiednio dobrana terapia, która nie powinna ograniczać się wyłącznie do leczenia farmakologicznego, lecz dodatkowo obejmować psychoterapię, psychoedukację, rehabilitację, terapię zajęciową oraz wsparcie dla opiekunów pacjenta, stanowi warunek sukcesu terapeutycznego. Im wcześniej pacjent i jego bliscy zostaną objęci taką formą pomocy, tym większe szanse na powodzenie terapii i powrót chorego do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Nowoczesne leczenie jest ukierunkowane i kompleksowe, za główny cel stawia poprawę zdolności funkcjonowania, jakości życia chorego oraz zmniejszenie niekorzystnego wpływu choroby na pacjenta i jego rodzinę. Wśród dostępnych środków psychofarmakologicznych znajdują się zarówno leki przeciwpsychotyczne stosowane od połowy ubiegłego stulecia, posiadające udowodnioną skuteczność (leki klasyczne, I generacji), jak i nowe substancje o nieco odmiennym mechanizmie działania (leki atypowe, II generacji). Leki klasyczne, silnie blokujące receptory dopaminowe, posiadają ograniczoną skuteczność w kontroli objawów negatywnych, a ich stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych.

Lurazydon (Latuda®) jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Jest on wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią. Obecnie w Polsce we wskazaniu schizofrenia refundowanych jest osiem substancji czynnych: amisulpryd, arypiprazol, kłozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertindol, oraz zyprazydon. Wnioskowane jest objęcie leku Latuda® refundacją we wskazaniu „Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów” w ramach refundacji aptecznej.

Komparatorami wybranymi dla lurazydonu (Latuda®) są olanzapina, kwetiapina i arypiprazol. Na potrzeby porównań pośrednich pomiędzy lekami, jako komparator wzięto też pod uwagę placebo.

We wstępnym wyszukiwaniu badań do analizy klinicznej zidentyfikowano 13 publikacji opisujących badania kliniczne dotyczące zastosowania lurazydonu (Latuda®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Jedenaście publikacji dotyczy 9 randomizowanych badań klinicznych (RCT). Pozostałe dwie zidentyfikowane publikacje opisują jednoramienne badania otwarte, będące przedłużeniem badań krótkoterminowych.

Refundacja leku Latuda® spowoduje zwiększenie wyboru dostępnych leków przeciwpsychotycznych II generacji na rynku. Może to pomóc w lepszym doborze leku dla konkretnego pacjenta cierpiącego na schizofrenię, biorąc pod uwagę jego tolerancję danej substancji czynnej oraz odpowiedź na leczenie.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lurazydonu (Latuda®) w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania lurazydonu (Latuda®) w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

#### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, która dotyka ponad 50 mln ludzi na świecie. Przyczyny rozwoju psychozy nie są do końca poznane. Jest ona następstwem złożonych interakcji pomiędzy czynnikami dziedzicznymi, indywidualnymi (np. umiejętności radzenia sobie ze stresem) oraz środowiskowymi (m.in. emigracja, życie w dużym mieście, ciężkie przeżycia, nałogi). (Stilo 2010) U podłoża choroby leży zaburzenie równowagi biochemicznej mózgu (przede wszystkim nieprawidłowości aktywności układu dopaminergicznego w mózgu), objawiające się zakłóconym postrzeganiem rzeczywistości, a tym samym nieprawidłowym odbieraniem świata. Osoby chore na schizofrenię i niepoddane terapii, całkowicie izolują się od otoczenia, tracą przyjaciół, możliwość nauki, wykonywania pracy zawodowej oraz zdolność skutecznego porozumiewania się. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) świadomość i zdolności intelektualne osób chorych są na ogół utrzymane, jednak w miarę upływu czasu mogą wystąpić pewne deficyty poznawcze. (ICD-10 2016)

#### 2.1.2 Rozpoznanie

Schizofrenia to nie jedno schorzenie, lecz wiele współistniejących chorób nazwanych mianem psychoz schizofrenicznych. W praktyce klinicznej podstawą rozpoznania schizofrenii jest pojawienie się objawów schizofrenicznych utrzymujących się co najmniej 1 miesiąc, do których należą: objawy wytwórcze, nazywane również objawami pozytywnymi (m.in. urojenia, zaburzenia struktury myślenia, doznania omamowe), objawy ubytkowe lub inaczej objawy negatywne (m.in. trudności w komunikacji, brak własnej woli, beczynność, spłylenie ekspresji emocji, utrata zainteresowań relacjami społecznymi, spadek motywacji, ograniczenie przeżywania radości, apatia, spowolnienie ruchowe, mniejsza dbałość o siebie) objawy dezorganizacji psychicznej trudności w zrozumieniu otoczenia, postępowania ludzi, ich wypowiedzi. (Krupka-Matuszczyk 2007)

W zależności od nasilenia oraz dominacji poszczególnych objawów wyróżnia się 6 typów schizofrenii: paranoidalną, hebefreniczną, katatoniczną, niezróżnicowaną, rezydualną i prostą (



Tab. 1). (ICD-10 2016) Wyszczególnione typy choroby nie są do końca odrębnymi jej postaciami, gdyż różnią się wyłącznie przewagą pewnych grup objawów. Ponadto, w wieloletnim przebiegu choroby, postaci te mogą przechodzić jedna w drugą. (Synapsis 2015)

**Tab. 1. Typy schizofrenii.**

Typ schizofrenii	Kod ICD-10	Objawy
Paranoidalna	F 20.0	Dominują omamy i urojenia, przekonania o byciu prześladowanym lub o byciu ofiarą spisku
Hebefreniczna	F 20.1	Dominuje uczucie niedostosowania i objawy dezorganizacji: nieprzewidywalne zachowanie, infantylność, rozkojarzona mowa
Katatoniczna	F 20.2	Dominuje zahamowanie ruchowe, chory nie nawiązuje kontaktu z otoczeniem, pozostaje w skrajnym bezruchu
Nieodróżniona	F 20.3	Brak przewagi jednych objawów nad innymi i ich zmienność
Rezydualna	F 20.5	Dominują tzw. przewlekłe objawy resztkowe o stabilnym i niewielkim nasileniu
Prosta	F 20.6	Brak objawów wytwórczych, powolne lecz postępujące pogarszanie się codziennego funkcjonowania pacjenta, depresja, poczucie osamotnienia
Innego rodzaju	F 20.8	-
Nieokreślona	F 20.9	-

### 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

W większości przypadków przebieg schizofrenii ma charakter nawracający, okresowo pojawiają się zaostrzenia choroby poprzedzone okresami poprawy. U części chorych pomiędzy okresami choroby objawy ustępują niemal całkowicie, natomiast u innych choroba przebiega w sposób przewlekły i wciąż postępujący, z okresowymi zaostrzeniami. Rozpoznanie schizofrenii nie dla wszystkich może oznaczać przewlekłą, trwającą wiele lat chorobę, około 20% chorych doświadcza tylko jednego ostrego epizodu tej psychozy. U 10% chorych występuje schizofrenia chroniczna bez okresów remisji, a u 70% choroba przewlekła z okresami remisji. (Synapsis 2015) Objawami schizofrenii są problemy z rozróżnianiem rzeczywistości od własnych urojeń i halucynacji, upośledzenie zdolności jasnego myślenia, zaburzenia emocjonalne, zdeorganizowane zachowanie, halucynacje i urojenia.

W naturalnym przebiegu choroby wyodrębnia się 4 fazy: fazę ostrego epizodu, remisji, nawrotu i późnej stabilizacji. Faza ostrego epizodu w przypadku około 60-70% zachorowań następuje przed 30. rokiem życia, objawy rozwijają się bardzo szybko, a do ich pełnego rozwinięcia wystarczy niecałe pół roku. Chory w fazie ostrego epizodu doświadcza szeregu objawów, takich jak: halucynacje, urojenia, lęk, zaburzenia myślenia, dezorganizacja działań, pobudzenie lub osłabienie, apatia, osłabienie woli, utrata wigoru i inicjatywy. W okresie tym rodzina i najbliżsi z otoczenia chorego odgrywają ogromną rolę - kluczowe jest bowiem wczesne rozpoznanie choroby i jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Niestety, w Polsce leczenie schizofrenii na ogół wdrażane jest ze znacznym opóźnieniem. U ponad połowy chorych okres pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów choroby a rozpoczęciem leczenia wynosi około 1 roku. W tym czasie objawy choroby są już znacznie nasilone, a skuteczność leczenia farmakologicznego mniejsza. (BSM 2015)

Zbyt długi okres oczekiwania na konsultację psychiatryczną może prowadzić do eskalacji objawów, a w konsekwencji będzie przyczyną hospitalizacji pacjenta. Po fazie ostrego epizodu występuje faza remisji polegająca na zdecydowanej poprawie stanu zdrowia. Objawy choroby ujawniają się w mniejszym stopniu, są łagodniejsze lub w ogóle

nie występują, poprzez co znacznie poprawia się funkcjonowanie osoby chorej. Niestety u większości osób dochodzi do nawrotu choroby. Rodzaj objawów występujących w trakcie nawrotów często nie różni się od tych pojawiających się w okresie pierwszego epizodu, jednak ich siła i długość trwania może być różna. (Synapsis 2015) Każdy kolejny nawrót wpływa na dalsze pogorszenie się stanu pacjenta oraz w istotny sposób obniża poziom jego funkcjonowania w społeczeństwie. Większość nawrotów występuje w ciągu 5 lat od wystąpienia pierwszego epizodu schizofrenii - skumulowana częstość występowania wynosi 82% - a za ich główną przyczynę uważa się brak przyjmowania leków. (Müller 2004, Robinson 1999) Ostatnią fazą choroby jest późna stabilizacja, w której przebieg choroby znacznie łagodnieje. Zgodnie z doniesieniami badań faza ta następuje głównie u osób po 50. roku życia. (Synapsis 2015) Czas trwania poszczególnych okresów zależy od postawy pacjenta, jego rodziny i nastawienia do leczenia. (Krupka-Matuszczyk 2007) Brak świadomości choroby, wiary w rezultaty leczenia, nadmiernie krytyczne albo emocjonalne podejście do chorego, a także nadopiekuńczość ze strony bliskich skutkują niestosowaniem się do zaleceń lekarskich oraz wzrostem poziomu stresu zarówno u chorego, jak i jego opiekunów. (Borowiecka-Kluza 2013, Bucka 2015) W konsekwencji prowadzi to u pacjenta do ostrych nawrotów psychozy, depresji, a nawet samobójstwa. (Borowiecka-Kluza 2013) Szacuje się, iż samobójstwo jest przyczyną śmierci 5-10% pacjentów dotkniętych schizofrenią, a do głównych czynników ryzyka należą poczucie beznadziejności, depresja oraz liczba przyjęć do szpitala. (Popovic 2014, Makara-Studzińska 2009)

Schizofrenia prowadzi do skrócenia życia o 10-20 lat. W grupie pacjentów dotkniętych chorobą ryzyko zgonu jest ponad 2,5 razy większe w odniesieniu do populacji osób zdrowych, głównie ze względu na 12-krotnie zwiększone ryzyko samobójstwa oraz zwiększenie ryzyka rozwoju chorób układu krążenia i układu oddechowego. (Chesney 2014, Saha 2007)

Dzięki wczesnemu wykryciu choroby oraz poprawnie przeprowadzonemu leczeniu (leki, psychoterapia, wsparcie rodziny, oddziaływanie psychospołeczne, edukacja) do pełnego wyzdrowienia dochodzi u jednego na czterech chorych, natomiast u większości pozostałych przypadków, w trakcie leczenia można uzyskać znaczną redukcję nasilenia objawów oraz poprawę samopoczucia na różnym poziomie. (Kulik 2015)

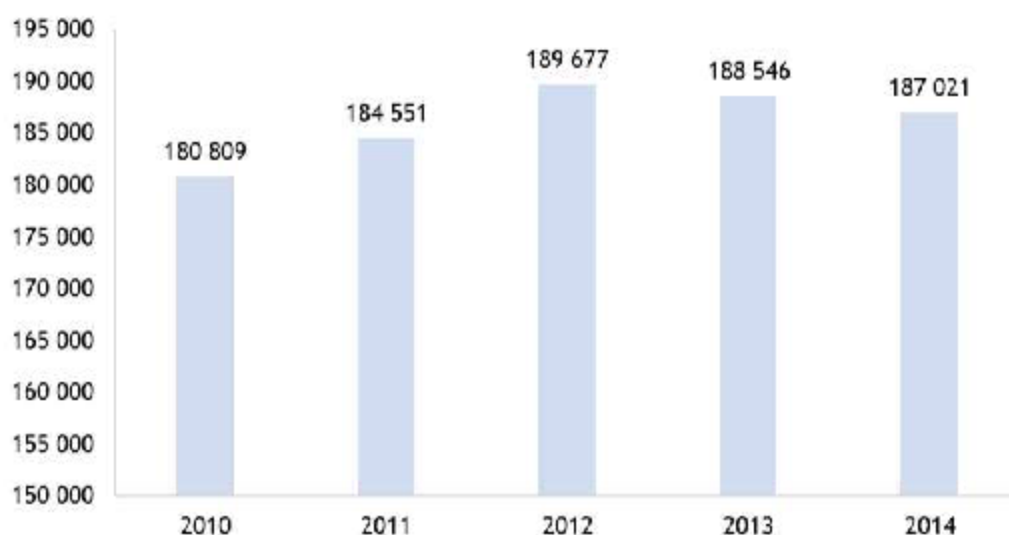
### **2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, która dotyka około 1 na 100 osób na świecie. Szacuje się, iż w Europie na schizofrenię choruje od 0,7% do 1% populacji, zaś co roku rozpoznaje się około 15 nowych przypadków na 100 000 osób. Na schizofrenię może zachorować każdy, jednak najczęściej rozpoznaje się ją u ludzi młodych (ponad połowa zachorowań rozpoczyna się przed 30. rokiem życia), ze zbliżoną częstością u kobiet i u mężczyzn. (Stilo 2010, Araszkiwicz 2011, Kiejna 2014)

W Polsce brak jest centralnego rejestru chorych na schizofrenię, dlatego na podstawie różnych źródeł szacuje się, iż liczba chorych mieści się w przedziale 335 000-385 000, z czego połowa to pacjenci niezdiagnozowani, a tym samym nieotrzymujący właściwej opieki. (Kulik 2015) Szacunki te zgodne są z danymi dotyczącymi liczby pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (ICD-10: F20) pochodzącymi z baz NFZ na lata 2010-2014. W roku 2010 NFZ sfinansował świadczenia dla 180 809 pacjentów z tym rozpoznaniem. W kolejnych latach liczba pacjentów ulegała nieznacznym wahaniom, przy czym w ciągu 5 lat liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem F20 wzrosła o 3,4% - do 187 021 (IZWOZ 2015,

Ryc. 1). Jednocześnie w danym okresie zaobserwowano spadek liczby hospitalizacji pacjentów ze schizofrenią o blisko 10%, z 57 930 do 52 387 rozliczonych przez NFZ hospitalizacji. (Drapała 2015) Przyczyną redukcji przyjęć szpitalnych może być stopniowe przechodzenie funkcjonującego w Polsce systemu opieki psychiatrycznej od lecznictwa w dużych samodzielnych szpitalach psychiatrycznych, do modelu psychiatrii środowiskowej. W modelu tym przykładą się szczególną wagę do ograniczania leczenia zaburzeń psychicznych w warunkach szpitalnych na rzecz opieki w środowisku społecznym, w tym rodzinnym i zawodowym, w którym chorzy na co dzień funkcjonują. (Kiejna 2014) Z kolei mapy potrzeb zdrowotnych dla Polski dla 30 grup chorób podają współczynnik zapadalności rejestrowanej na schizofrenię na poziomie równym 44,4 na 100 000 ludności oraz współczynnik chorobowości rejestrowanej na poziomie równym 735,2 na 100 000 ludności. Liczbę chorych na schizofrenię w Polsce w 2014 roku autorzy map potrzeb oszacowali na 279 400. (Mapy potrzeb 2016)

**Ryc. 1. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, leczonych w Polsce w ramach kontraktów NFZ w latach 2010-2014.**



### 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Odpowiednio dobrana terapia, która nie powinna ograniczać się wyłącznie do leczenia farmakologicznego, lecz dodatkowo obejmować psychoterapię, psychoedukację, rehabilitację, terapię zajęciową oraz wsparcie dla opiekunów pacjenta, stanowi warunek sukcesu terapeutycznego. Im wcześniej pacjent i jego bliscy zostaną objęci taką formą pomocy, tym większe szanse na powodzenie terapii i powrót chorego do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Nowoczesne leczenie jest ukierunkowane i kompleksowe, za główny cel stawia poprawę zdolności funkcjonowania, jakości życia chorego oraz zmniejszenie niekorzystnego wpływu choroby na pacjenta i jego rodzinę.

Wśród dostępnych środków psychofarmakologicznych znajdują się zarówno leki przeciwpsychotyczne stosowane od połowy ubiegłego stulecia, posiadające udowodnioną skuteczność (leki klasyczne, I generacji), jak i nowe substancje o nieco odmiennym mechanizmie działania (leki atypowe, II generacji). Leki klasyczne, silnie blokujące receptory dopaminowe, posiadają ograniczoną skuteczność w kontroli objawów

negatywnych, a ich stosowanie wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych, do których należą między innymi:

- reakcje dystoniczne polegające na silnych skurczach i wyginaniu różnych części ciała, przez co chory przybiera często nienaturalną postawę,
- napady, w trakcie których chory wpatruje się przez długi czas w jeden punkt,
- parkinsonizm polekowy o objawach przypominających chorobę Parkinsona,
- mimowolne ruchy, tiki, drżenie mięśni.

Preparaty te stosuje się głównie w zaostrzeniach choroby oraz w ramach terapii długoterminowej m.in. u pacjentów agresywnych, z urojeniami i omamami. Leki atypowe są natomiast obecnie preparatami najczęściej stosowanymi w terapii schizofrenii. Ich działanie przeciwdopaminowe jest słabsze, a mechanizm polega na dodatkowym blokowaniu receptorów innych szlaków neuroprzekąźnikowych (receptory serotoninowe, muskarynowe, histaminowe).

Wobec leków I generacji leki atypowe cechują się lepszą kontrolą objawów negatywnych i afektywnych, lepszym wpływem na zaburzenia poznawcze oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych, co z kolei pozwala na uniknięcie pogorszenia współpracy na linii lekarz-pacjent, a w konsekwencji zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. (Jarema 2015a, Jarema 2015b)

### 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Według zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przestankami. Zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, jako grupy leków o szerokim spektrum działania i lepiej tolerowanych niż leki klasyczne. W większości przypadków nie określa się jednak sekwencji stosowania poszczególnych preparatów (jedynie w przypadku klozapiny zaleca się ją w dalszych liniach leczenia, w tym w schizofrenii lekoopornej). Według 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. postępowania 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 lurazydon (brytyjskie BAP 2016), czy też haloperydol, amisulpryd oraz asenapina (brytyjskie BAP 2016). W Tab. 2 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczące leczenia pacjentów ze schizofrenią.

Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w schizofrenii we dług wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Pierwszy epizod choroby	Ostre nawroty
RANCP 2016 (Australia i Nowa Zelandia)	<p>Wprowadzenie leczenia najwcześniej, jak się da. Kompleksowa terapia powinna trwać nieprzerwanie 2 - 5 lat. Preferencyjnie stosuje się przeciwpsychotyczne leki II generacji: amisulpryd, aripiprazol, kwetiapinę, rysperydon, zyprazydon. Należy rozpocząć od niewielkich dawek i stopniowo je podnosić do uzyskania dawki docelowej. Przy braku odpowiedzi po 6-8 tygodniach, zmienić lek na inny II generacji. Przy kolejnym braku odpowiedzi rozważyć leczenie olanzapiną. Jeśli włączenie olanzapiny nie jest możliwe, zastosować terapię dodatkową niskimi dawkami leków przedwpsychoicznych lub stabilizatorami nastroju lub zastosować terapię skojarzoną lekami przedwpsychoicznymi.</p> <p>Wybór leków przeciwpsychotycznych powinien być oparty na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indywidualnych preferencjach pacjenta po rozważeniu wad i zalet interwencji,</li> <li>• wcześniejszej odpowiedzi pacjenta na leczenie,</li> <li>• tolerancji pacjenta na dany lek,</li> <li>• potencjalnych działaniach niepożądanych związanych z długotrwałym leczeniem.</li> </ul> <p>Rozważyć zastosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent preferuje ten sposób podania leku,</li> <li>• pacjent nie przyjmował leków regularnie,</li> <li>• odpowiedź na leczenie lekami doustnymi nie była zadowalająca.</li> </ul>	<p>Jeśli to możliwe, wybór leków przeciwpsychotycznych powinien opierać się na odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie, preferencjach pacjenta oraz działaniach niepożądanych leku. Doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji są zwykle pierwszym wyborem z powodu niższego ryzyka wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych w porównaniu z lekami I generacji.</p> <p>Długodziałające leki przeciwpsychotyczne są istotną opcją leczenia na wszystkich etapach choroby dla pacjentów, którzy nie przyjmowali leków regularnie.</p> <p>Zastosowanie leków spośród: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, chlorpromazyna, klozapina, haloperidol, <b>lurazydon</b>, olanzapina, paliperidon, perycjazyna, kwetiapina, rysperydon, trifluoperazyna, zyprazydon, chlorowodorek zyklopentiksolu,</p>
WHO mhGAP 2015 (ogólnościągowe)	Wybór leczenia oparty na dostępności leku, koszcie terapii, indywidualnych preferencjach pacjenta po przedyskutowaniu zalet i wad danej terapii.	Wybór leczenia oparty na indywidualnych preferencjach pacjenta w oparciu o jego tolerancję wcześniejszej terapii oraz odpowiedź na leczenie.
NICE 2014 (Wielka Brytania)	<p>Wybór leków przeciwpsychotycznych powinien być dokonany wspólnie przez lekarza i pacjenta. Należy poinformować pacjenta oraz przedyskutować z nim zalety oraz działania niepożądane leku, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• związane z metabolizmem (w tym przybieranie na wadze, ryzyko cukrzycy),</li> <li>• objawy pozapiramidowe (w tym akatyzja, dyskinezja i dystonia),</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym wydłużenie odstępu QT),</li> <li>• związane z hormonami (w tym wzrost stężenia prolaktyny we krwi),</li> </ul>	Pacjentom z zaostrzeniem choroby lub nawrotami schizofrenii lub psychozy proponuje się doustne leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z interwencją psychologa. Wyboru leków dokonują wspólnie lekarz i pacjent, biorąc pod uwagę zalety i działania niepożądane terapii oraz tolerancję pacjenta na wcześniejsze leczenie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Pierwszy epizod choroby	Ostre nawroty
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne (w tym negatywne odczucia subiektywne)</li> </ul> Powinno się zacząć od niskiej dawki leku i stopniowo ją podnosić.	
SIGN 2013 (Szkocja)	Należy dążyć do zastosowania odpowiedniej dla pacjenta terapii w jak najniższej dawce, dającej efekty. Lekarz powinien zapoznać pacjenta z zaletami i wadami konkretnych leków. Pacjent w pierwszym etapie choroby powinien jak najszybciej zostać objęty wszechstronną opieką specjalistów.	Pacjentom z zaostrzeniem choroby lub nawrotami schizofrenii proponuje się amisulpryd, olanzapinę lub rysperydon w skojarzeniu z chlorpromazyną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi I generacji. Wyboru leków dokonują wspólnie lekarz i pacjent, biorąc pod uwagę zalety i działania niepożądane terapii oraz tolerancję pacjenta na wcześniejsze leczenie. Pacjentom ze schizofrenią w stadium remisji lekarz powinien zaoferować kontynuację leczenia przez minimum 2 lata. Pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie powinni otrzymać klozapinę.
WFSBP 2012/2013 (federacja ogólnosiwiatowa)	Przeciwpowpsychotyczne leki I generacji i II generacji są skuteczne w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii. U pacjentów powinno się stosować niskie dawki leków przeciwpsychotycznych. Rekomenduje się stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji ze względu na zmniejszone ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych. U pacjentów z pierwszym epizodem choroby najlepsze efekty daje zastosowanie olanzapiny, rysperydonu, kwetiapiny lub haloperydolu. Stosowanie klozapiny nie jest rekomendowane u tych pacjentów. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi redukuje ryzyko nawrotu w stabilnej fazie choroby i powinna być stosowana przez pacjentów po pierwszym epizodzie choroby przez 1-2 lata.	Leki przeciwpsychotyczne I i II generacji są skuteczne u pacjentów z zaostrzeniem choroby. Terapia powinna zostać dobrana indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę wcześniej stosowane leki i tolerancję na nie. Wyjątkowej uwagi wymagają działania niepożądane leków związane z funkcjami motorycznymi, metabolizmem i zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi redukuje ryzyko nawrotu w stabilnej fazie choroby i powinna być stosowana przez 2-5 lat u pacjentów, u których wystąpił jeden nawrót oraz przez ponad 5 lat u pacjentów, u których wystąpiły wielokrotne nawroty choroby.
BAP 2011 (Wielka Brytania)	Wybór leczenia przeciwpsychotycznego powinien opierać się na: <ul style="list-style-type: none"> <li>omówieniu zalet i działań niepożądanych leku (także takich, jak objawy pozapiramidowe, problemy z motoryką oraz metabolizmem),</li> <li>indywidualnych preferencjach pacjenta,</li> <li>indywidualnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych u danego pacjenta oraz jego historii leczenia.</li> </ul>	Kryteria doboru terapii, oprócz tych branych pod uwagę u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, zawierają także tolerancję pacjenta na wcześniej stosowane leki przeciwpsychotyczne w celu złagodzenia działań niepożądanych. Stosowanie leków podawanych poprzez wstrzyknięcie powinno zostać rozważone w przypadku konieczności monitorowania regularnego stosowania leku lub jeśli pacjent preferuje ten rodzaj podania leku.
BAP 2016 (Wielka Brytania)	W przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała lub zaburzeń metabolicznych, zaleca się stosowanie leków, które mogą w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze ( <b>lurazydon</b> , aripiprazol, zyprazydon, haloperydol, amisulpryd oraz asenapina).	

## **2.2 Wybór populacji docelowej**

Terapia lurazydonem (Latuda®) przeznaczona jest dla dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią (ICD-10: F20). Jest to wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w Europie. (Latuda ChPL)



### 3 Interwencja - lurazydon (Latuda®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu lurazydonu (Latuda®) w leczeniu schizofrenii do obrotu została wydana 21 marca 2014 roku.

Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 28 października 2010 roku.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lurazydonu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 3 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego. (Latuda ChPL)

**Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Latuda® 18,5 mg (28 tabl.) tabletki powlekane, 5909991108670 Latuda® 37 mg (28 tabl.) tabletki powlekane, 5909991108762 Latuda® 74 mg (28 tabl.) tabletki powlekane, 5909991108878
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	N05AE05, Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne
<b>Substancja czynna</b>	Lurazydon
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 37 mg raz na dobę. 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.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania</b>	Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5HT <sub>2A</sub> i 5HT <sub>7</sub> . Blokuje także receptory adrenergiczne α <sub>2c</sub> i α <sub>2a</sub> , wiążąc się z nimi. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT <sub>1A</sub> , wiążąc się z nim. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.

##### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 4 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (lurazydon - Latuda®).

**Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21.03.2014 r. - EMA 28.10.2010 r. - FDA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do</b>	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umżliwi

obrotu

to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

### 3.1.2 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne  
Kod ATC: N05AE05

Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami  $D_2$  i serotonergicznymi receptorami  $5HT_{2a}$  i  $5HT_7$  z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne  $\alpha_{2c}$  i  $\alpha_{2a}$ , 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.

Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu.

Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg (10-80 mg chlorowodoru lurazydonu) powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania  $^{11}C$ -raklopridu, ligandu receptora  $D_2/D_3$ , w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowie brzuszne.

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt Latuda® jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

### 3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

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.

Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowić leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Zalecane dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny (CrCl)  $\geq 80$  ml/min) jest takie samo, jak dla innych osób dorosłych z prawidłową czynnością nerek. Jednak ze względu na możliwość gorszej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, konieczne może być dostosowanie dawki odpowiednio do stanu nerek danego pacjenta.

Dane dotyczące stosowania większych dawek lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Brak też danych dotyczących stosowania produktu Latuda® w dawce 148 mg u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat większymi dawkami produktu Latuda®.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki lurazydonu.

U pacjentów z umiarkowanymi ( $\text{CrCl} \geq 30$  i  $< 50$  ml/min) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} > 15$  i  $< 30$  ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD;  $\text{CrCl} < 15$  ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. Nie należy stosować produktu Latuda® u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. W razie stosowania lurazydonu u takich pacjentów zaleca się monitorowanie stanu klinicznego.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki lurazydonu nie jest konieczne.

Dostosowywanie dawki jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana dawka początkowa wynosi 18,5 mg. Maksymalna dawka dobową u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie powinna przekraczać 74 mg, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby 37 mg raz na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lurazydonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### *Dostosowanie dawki z uwagi na interakcje*

W razie stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 18,5 mg, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg raz na dobę. W razie stosowania w skojarzeniu ze słabymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może być potrzebna modyfikacja dawki lurazydonu.

#### *Zamiana leku przeciwpsychotycznego na inny*

Z uwagi na różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych różnych leków przeciwpsychotycznych, uzasadniona medycznie zamiana jednego leku przeciwpsychotycznego na inny powinna odbywać się pod nadzorem lekarza.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycyna, kobicystat, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worykonazol) i silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]).

### 3.1.6 Przedawkowanie

#### *Leczenie przedawkowania*

Nie ma swoistej odtrutki na lurazydon, w związku z czym należy wdrożyć odpowiednie działania podtrzymujące i do czasu ustąpienia objawów prowadzić monitorowanie i ścisły nadzór pacjenta.

Należy niezwłocznie wdrożyć monitorowanie układu krążenia, włącznie z ciągłym monitorowaniem EKG pod kątem możliwych zaburzeń rytmu serca. W razie zastosowania leczenia przeciwarytmicznego należy pamiętać, że podanie dyzopiramidu, prokainamidu i chinidyny pacjentowi z ostrym przedawkowaniem lurazydonu może teoretycznie zagrażać wydłużeniem odstępu QT. Również po zastosowaniu bretylium może dojść do addytywnego działania  $\alpha$ -adrenolitycznego bretylium i lurazydonu, powodując trudne do opanowania niedociśnienie.

Niedociśnienie i zapaść krążeniową należy leczyć z zastosowaniem odpowiednich środków. Nie należy stosować adrenaliny i dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych o działaniu agonistycznym na receptory beta, gdyż stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w warunkach zablokowania receptorów alfa przez lurazydon. W wypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy zastosować leki przeciwcholinergiczne.

Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie węgla aktywnego razem ze środkiem przeczyszczającym.

W następstwie przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia świadomości, napady padaczkowe lub dystonie w obrębie głowy i szyi, co stwarza ryzyko zachłyśnięcia w razie wywołania wymiotów.

### 3.1.7 Działania niepożądane

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5-148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Najczęstsze ( $\geq 10\%$ ) działania niepożądane to akatyzja i senność, których nasilenie było zależne od wielkości dawki przy dawkowaniu do 111 mg na dobę.

#### *Podsumowanie działań niepożądanych w postaci tabeli*

Działania niepożądane leku uzyskane ze zbiorczych danych i pogrupowane według klasyfikacji układowo-narządowej i zalecanego terminu wymieniono w Tab. 5. Częstość występowania działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z przyjętą klasyfikacją częstości.

Zastosowana klasyfikacja częstości to:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ );
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );

- bardzo rzadko (<1/10 000);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 5. Podsumowanie działań niepożądanych lurazydonu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie nosogardzieli		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Eozynofilia	Leukopenia <sup>d</sup> , neutropenia <sup>d</sup> , niedokrwistość <sup>d</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego					Na dwrażliwość <sup>e</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała	Oslabienie taknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność, pobudzenie, lęk, niepokój psychoruchowy	Koszmary senne, katatonja		Zachowania samobójcze <sup>d</sup> , napady paniki <sup>d</sup> , zaburzenia snu <sup>d</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Aketyzja, senność <sup>a</sup>	Parkinsonizm <sup>b</sup> , zawroty głowy, dystonia <sup>a</sup> , dyskinezy	Ospalność, dyzartria, późne dyskinezy	Złostliwy zespół neuroleptyczny (NWS)	Drgawki <sup>d</sup>
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika					Zawroty głowy <sup>d</sup>
Zaburzenia serca			Częstokurcz		Dusznicza bolesna <sup>d</sup> , blok przedsionkowo-komorowy I stopnia <sup>d</sup> , rzadkokurcz <sup>d</sup>
Zaburzenia naczyniowe			Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, uderzenia gorąca, podwyższenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, wymioty, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądka	Wzdęcia		Biegunka <sup>d</sup> , dysfagia <sup>d</sup> , zapalenie żołądka <sup>d</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Wzrost aktywności aminotransferazy alaminowej		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Nadmierna potliwość		Wysypka <sup>d</sup> , świąd <sup>d</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>d</sup> , zespół Stevensa-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
					Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztwywność mięśniowo-szkieletowa, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Sztwywność stawów, ból mięśni, ból szyi, ból pleców	Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy	Dysuria		Niewydolność nerek <sup>d</sup>
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół odstawienia leku u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi		Powiększenie piersi <sup>d</sup> , ból piersi <sup>d</sup> , mlekotok <sup>d</sup> , zaburzenia erekcji <sup>d</sup> , brak miesiączkowania <sup>d</sup> , bolesne miesiączkowanie <sup>d</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Nagły zgon przypisywany zasadniczej chorobie układu krążenia za obserwowany w czasie badań klinicznych początkowej fazy <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność.

<sup>b</sup> Parkinsonizm obejmuje następujące objawy: bradykinezja - spowolnienie ruchowe, sztywność o charakterze koła zębatego, ślinienie się, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja - zmniejszenie aktywności ruchowej, sztywność mięśni, parkinsonizm, zahamowanie psychoruchowe oraz drżenie mięśni.

<sup>c</sup> Dystonia obejmuje następujące objawy: dystonia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, dystonia ustno-żuchwowa, skurcz języka, kręcz szyi oraz szczękocisk.

<sup>d</sup> Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy II i III prowadzonych z kontrolą i bez kontroli, jednakże występowały one zbyt rzadko, by możliwe było oszacowanie częstości występowania.

<sup>e</sup> Nadwrażliwość może obejmować objawy, takie jak obrzęk gardła, obrzęk języka, pokrzywka oraz obrzęk naczyń ruchowy, wysypka i świąd.

### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano klinicznie ciężkie przypadki reakcji skórnych i innych reakcji nadwrażliwości w powiązaniu z leczeniem lurazydonem, w tym przypadki zespołu Stevensa-Johnsona.

### *Szczególne zdarzenia dotyczące grupy farmakoterapeutycznej*

Objawy pozapiramidowe (EPS): W krótkookresowych badaniach z kontrolą placebo częstość występowania zgłoszonych zdarzeń związanych z EPS, z wyjątkiem akatyzy i niepokoju psychoruchowego, wynosiła 13,5% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 5,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania akatyzy wynosiła 12,9% u pacjentów otrzymujących lurazydon wobec 3,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dystonia: Objawy dystonii, przedłużonego patologicznego skurczu różnych grup mięśniowych, mogą wystąpić u wrażliwych osób podczas pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcz mięśni szyi, niekiedy postępujący do uczucia ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) wysunięciem języka. Choć objawy te mogą wystąpić po małych dawkach, jednak występują częściej i z większą ciężkością i nasileniem po większych dawkach leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Zwiększone ryzyko ostrej dystonii obserwuje się u mężczyzn i pacjentów z młodszych grup wiekowych.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa: Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatorowości płuc i przypadki zakrzepicy żył głębokich, podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych - częstość nieznana.

### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

## **3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii**

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

## **3.1.9 Kompetencje personelu**

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie zamieszczono informacji na temat szczególnych kompetencji, jakie powinien posiadać personel medyczny, biorący udział w leczeniu pacjenta lurazydonem (Latuda®).

## **3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego poprawa stanu pacjenta może wystąpić dopiero po kilku dniach lub nawet po kilku tygodniach. Pacjentów należy w tym okresie ściśle obserwować.



### *Skłonności samobójcze*

Występowanie zachowań samobójczych jest nierozłącznie związane z przebiegiem zaburzeń psychiatrycznych. Przypadki takie zgłaszano też wkrótce po rozpoczęciu lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być uważnie obserwowani podczas terapii przeciwpsychotycznej.

### *Choroba Parkinsona*

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaobserwować istniejące objawy parkinsonowskie. W związku z tym, przepisując produkt Latuda® pacjentom z chorobą Parkinsona, należy rozważyć zagrożenia w stosunku do spodziewanych korzyści.

### *Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)*

Stosowaniu produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym wobec receptorów dopaminy towarzyszą pozapiramidowe działania niepożądane, takie jak sztywność, drżenie mięśni, maskowata twarz, dystonia, ślinienie się, pochylenie ciała i nieprawidłowy chód. W badaniach klinicznych z kontrolą placebo dotyczących dorosłych pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych po leczeniu lurazydonem w porównaniu z placebo.

### *Późne dyskinezy*

Stosowanie produktów leczniczych o działaniu antagonistycznym na receptory dopaminy może wywołać późne dyskinezy, charakteryzujące się rytmicznymi mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) mięśni twarzy. W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów późnych dyskinez należy rozważyć odstawienie wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym lurazydonu.

### *Zaburzenia układu krążenia/wydłużenie odstępu QT*

Należy zachować ostrożność przepisując lurazydon pacjentom z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, hipokaliemią oraz stosującym jednocześnie inne produkty lecznicze mogące wydłużać odstępek QT.

### *Napady padaczkowe*

Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów z napadami padaczkowymi lub innymi stanami w wywiadzie, mogącymi obniżyć próg napadu padaczkowego.

### *Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome, NMS)*

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym lurazydonu, obserwowano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami świadomości i zwiększonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek. W takiej sytuacji należy odstawić wszelkie leki przeciwpsychotyczne, w tym lurazydon.

### *Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem*

Nie badano stosowania lurazydonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

### *Ogólna śmiertelność*

W metaanalizie 17 badań klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem leczonych innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem, olanzapiną i kwetiapiną, wykazano zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

### *Zdarzenie naczyniowo-mózgowe*

W badaniach klinicznych randomizowanych, kontrolowanych placebo w populacji pacjentów z otępieniem leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym rysperydonem, aripiprazolem i olanzapiną, zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych. Mechanizm tak zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka również podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych oraz w innych populacjach pacjentów. Lurazydon należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i czynnikami ryzyka udaru mózgu.

### *Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas leczenia lurazydonem oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

### *Hiperprolaktynemia*

Lurazydon zwiększa stężenie prolaktyny z powodu antagonistycznego działania na receptory dopaminy D<sub>2</sub>.

### *Zwiększenie masy ciała*

Zaobserwowano przypadki zwiększenia masy ciała po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych. Zaleca się monitorowanie masy ciała.

### *Hiperglikemia*

W badaniach klinicznych z lurazydonem obserwowano rzadkie przypadki działań niepożądanych związanych z glukozą, np. zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Zaleca się odpowiednie monitorowanie pacjentów z cukrzycą oraz czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy.

### *Niedociśnienie ortostatyczne/omdlenie*

Lurazydon może wywołać niedociśnienie ortostatyczne, przypuszczalnie z powodu antagonistycznego działania na receptory  $\alpha$ 1-adrenergiczne. U pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia należy rozważyć monitorowanie ortostatycznych parametrów czynności życiowych.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Nie badano stosowania lurazydonu u pacjentów z ESRD, w związku z czym nie należy go im podawać, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. W razie stosowania tego leku u pacjentów z ESRD zaleca się monitorowanie kliniczne.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg Childa-Pugha). Zaleca się ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

*Interakcje z sokiem grejpfrutowym*

Należy unikać picia soku grejpfrutowego w trakcie leczenia lurazydonem.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Lurazydon (Latuda®) nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu.

### 3.2.1 Warunki refundacji lurazydonu

Wnioskowane jest objęcie leku Latuda® refundacją we wskazaniu „Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów” (Tab. 7). Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania leku Latuda® przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 6).

**Tab. 6. Wnioskowany sposób finansowania.**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Latuda®, tabletki powlekane 18,5 mg, 28 szt. - 184,63 PLN Latuda®, tabletki powlekane 37 mg, 28 szt. - 184,63 PLN Latuda®, tabletki powlekane 74 mg, 28 szt. - 184,63 PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp)
<b>Poziom odpłatności</b>	Odpłatność ryczałtowa
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument podziału ryzyka</b>	Nie

**Tab. 7. Wnioskowane wskazanie.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych
---	--

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla lurazydonu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania lurazydonu ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;

- podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

W związku z tym, że w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 r. nie zawarto żadnego produktu leczniczego zawierającego lurazydon, jako substancję czynną, produkty takie nie są też dostępne w obrocie, wnioskuje się o utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Latuda®. (Obwieszczenie MZ 1.07.2018 r.)

Szczegółowe uzasadnienie grupy limitowej dla lurazydonu zostanie zamieszczone w analizie wpływu na budżet.

### **3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT**

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii schizofrenii przedstawiono poniżej (Tab. 8).

W 2018 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda® we wskazaniu schizofrenia w ramach importu docelowego. W uzasadnieniu rekomendacji, w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki 3 przeglądów systematycznych, które wskazały na korzystniejszy profil bezpieczeństwa lurazydonu w porównaniu do większości innych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QT. W rekomendacji zaproponowano stosowanie lurazydonu w przypadkach, gdy terapia pozostałymi lekami jest nieskuteczna, leki te są przeciwwskazane lub wskazane jest unikanie tych działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia lub nasilenia jest mniejsze w przypadku stosowania lurazydonu. (Rekomendacja Latuda)

Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia schizofrenii.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Uchwała 2/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM, data rozpatrywania: 6 września 2007	<p>Po rozpatrzeniu analizy klinicznej i ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę i raportu opracowanego przez Agencję Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii <b>zyprazydonem (Zeldoxem)</b>.</p> <p>Uzasadnienie: Z uwagi na wysoki poziom niezgodności analizy klinicznej i ekonomicznej przedstawionej przed wnioskodawcą z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych Rada uznała, iż dostarczone dane prezentują nieakceptowalnie niski poziom wiarygodności i brak jest przesłanek dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.</p>	brak
Uchwała 3/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM, data rozpatrywania: 6 września 2007	<p>Po rozpatrzeniu opracowania dotyczącego skuteczności klinicznej oraz kosztów efektywności leku kwetiapiny przedstawionego przez wnioskodawcę - Celon Pharma i raportu opracowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii <b>kwetiapią (Ketrelem)</b>.</p> <p>Uzasadnienie: Z uwagi na dużą niezgodność opracowania przedstawionego przez wnioskodawcę z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych Rada uznała, iż zawarte w opracowaniu dane nie prezentują wystarczającego poziomu wiarygodności, a przez to nie mogą stanowić podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.</p>	brak
Uchwała 4/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM, data rozpatrywania: 6 września 2007	<p>Po rozpatrzeniu porównawczej analizy efektywności klinicznej stosowania sertindolu w porównaniu z placebo, haloperidolem oraz risperidonem w leczeniu schizofrenii, analizy kosztów efektywności sertindolu, analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionych przez wnioskodawcę oraz raportu opracowanego przez AOTM Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leczenia schizofrenii <b>sertindolem (Serdolectem)</b> na poziomie finansowania klasycznych</p>	brak

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>neuroleptyków takich jak np. haloperydol.</p> <p>Uzasadnienie: Z przeanalizowanych opracowań oraz przeglądu systematycznego Cochrane wynika zbliżona skuteczność haloperydolu i sertindolu w leczeniu schizofrenii. Pod względem działań ubocznych, jedne częściej występują przy stosowaniu haloperydolu, inne częściej gdy leczenie prowadzi się sertindolem. Rada uznała, iż istnieją podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania leczenia schizofrenii sertindolem. Dostępne dane nie przesądzają o jednoznacznej wyższości sertindolu nad haloperydolem i dlatego zdaniem Rady oba leki powinny być objęte wspólnym limitem refundacyjnym.</p>	
<p>Stanowisko nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych <b>paliperidonu (Invega®)</b> w leczeniu schizofrenii, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów risperidonu.</p> <p>Uzasadnienie: Paliperidon wykazuje efektywność kliniczną, podobną do innych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Przewagą paliperidonu jest możliwość podawania leku raz na dobę, co może poprawiać stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Dotychczas nie ma danych potwierdzających ten efekt lub jego wpływ na skuteczność leczenia schizofrenii. Ponieważ można przypuszczać, że paliperidon, który jest aktywnym metabolitem risperidonu, zastąpi w praktyce risperidon, celowe jest finansowanie paliperidonu ze środków publicznych na takich samych zasadach jak risperidonu.</p>	<p>brak</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/5/2010 dnia 1 marca 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 1 marca 2010r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego <b>Zeldox (ziprasidonum)</b> - w leczeniu schizofrenii, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska Nie wykazano wyższej skuteczności tego leku względem leków I generacji. Bezpieczeństwo tego leku budzi wątpliwości, gdyż wydłuża on często odstęp QT.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „ziprasidonum (Zeldox®) we wskazaniu schizofrenia”.</p> <p>Uzasadnienie Finansowanie ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem ziprazydon (Zeldox®) było przedmiotem rozważań Rady Konsultacyjnej we wrześniu 2007 roku. Po rozpatrzeniu analizy klinicznej i ekonomicznej przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oraz raportu przedstawionego przez Agencję,</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Rada Konsultacyjna nie rekomendowała finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii zyprazydonem (Zeldox®) z uwagi na wysoki poziom niezgodności z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych, przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej i ekonomicznej. Rada uznała, że dostarczone dane prezentują nieakceptowany poziom wiarygodności i brak jest przesłanek dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii. Zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii i nagłej śmierci z powodu ustania krążenia przy skuteczności podobnej, jak leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, oraz konsekwentny brak akceptacji Rady Konsultacyjnej dla finansowania ze środków publicznych zyprazydonu we wskazaniu schizofrenia skłaniają do usunięcia zyprazydonu we wskazaniu schizofrenia z wykazu leków refundowanych, stanowiącego wykaz świadczeń finansowanych ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 79/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 41/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 listopada 2010 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian - amisulpridum wskazanie: schizofrenia”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska</p> <p>Amisulpryd jest skutecznym lekiem przedwypychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Solian (amisulpridum) - wskazanie: schizofrenia, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian - amisulpridum - wskazanie: schizofrenia”. Prezes przychylił się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż amisulpryd jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale niewyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji. W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów. Prezes Agencji przychylił się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.</p>



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 65/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 września 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>Rispolept Consta (risperidonum)</b>”.</p> <p>Uzasadnienie W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe świadczą o zadowalającej skuteczności i bezpieczeństwie rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Problem złej współpracy chorego znacznie utrudnia farmakoterapię schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia z opiniowanym lekiem świadczą o jego przydatności w praktyce klinicznej, ponadto za den inny lek z grupy neuroleptyków II generacji nie jest obecnie dostępny w formie o przedłużonym uwalnianiu. Koszty finansowania produktu Rispolept Consta Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta® (risperidonum)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Rispolept Consta® (risperidonum)”. Brak współpracy pacjenta znacznie utrudnia farmakoterapię chorób psychicznych. Prowadzi też do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego. Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 81/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 39/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 listopada</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „<b>Abilify - aripiprazolum</b> - wskazanie: schizofrenia”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska Aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Abilify (aripiprazolum) wskazanie: schizofrenia”, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
2010 r.	II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.	uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify-aripirazolum - wskazanie: schizofrenia”. Prezes przychyliła się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż aripirazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji. W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów. Prezes Agencji przychyliła się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja nr 40/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska</p> <p>Sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej sertindol (Serdolect®) wskazanie: schizofrenia, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”. Prezes przychyliła się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji. W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów. Prezes Agencji przychyliła się do</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r.	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne niezakwalifikowanie leku <b>olanzapiny (Zolafren®)</b> w leczeniu zaburzeń typu schizofrenii, schizotypowych i urojeniowych jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p>Uzasadnienie: W świetle opinii Rady z dnia 30 marca 2009 roku, dotyczącej rozpatrywania przez Radę wniosków o finansowanie ze środków publicznych technologii poza zarejestrowanymi wskazaniami, brak jest dostatecznych dowodów naukowych na skuteczność olanzapiny w grupach pacjentów objętych wnioskiem (tj. zaburzeń typu schizofrenii, schizotypowych i urojeniowych - zaburzeń innych niż schizofrenia).</p>	powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.  brak
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku <b>ZypAdhera® (olanzapina)</b> w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.	brak
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku <b>Xeplion</b>, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie Palmitynian paliperydonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie</p>	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861200; we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ. Rada uważa, że koszty finansowania produktu Xeplion, po uwzględnieniu nowego instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.</p>	<p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostreniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Palmitynian paliperydonu (Xeplion) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia pacjentom stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 106/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Decaldol</b> (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1 ml, kod EAN 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Określenie „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe” jest zbyt szerokie i sprawia trudności interpretacyjne. W analizach dołączonych przez wnioskodawcę do wniosku refundacyjnego, uwzględniono bardzo wąskie wskazanie. Zdaniem ekspertów klinicznych, uzasadnione jest stosowanie haloperidolu, w tym formy depot, we wskazaniach szerszych niż tylko w schizofrenii, tzn. w leczeniu zaburzeń psychotycznych, a także objawów psychotycznych towarzyszących innym zaburzeniom, np. afektywnym czy organicznym. Eksperti nie wskazują jednak na wiarygodne dowody naukowe potwierdzające słuszność takiego wnioskowania. Dlatego też, Rada uważa za zasadne refundowanie produktu leczniczego Decaldol (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1 ml, kod EAN 5909990077311 tylko we wskazaniu: podtrzymujące leczenie schizofrenii u dorosłych.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Decaldol (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Decaldol (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie schizofrenii u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Wnioskodawca w analizach dołączonych do wniosku uwzględnił jedynie badania w zakresie „leczenia podtrzymującego schizofrenii dorosłych”, gdyż nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność dekaniolanu haloperidolu w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Dodatkowo, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazuje, iż</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>terapia dekanonianem haloperydolu jest tańsza od technologii alternatywnych, przy porównywalnej skuteczności. Dlatego też Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie dorosłych w schizofrenii, w ramach odrębnej grupy limitowej, kategoria odpłatności: bezpłatny.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Xeplion®</b> we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, w ramach nowej grupy limitowej.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Xeplion®</b> w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 31/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego <b>Abilify Maintena</b> (arypiprazol), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg, kod EAN 5702157142200, we wskazaniu: „schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”, w ramach nowej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto leku tak, aby nie była wyższa od ceny rysperydonu stosowanego w tym samym wskazaniu, z perspektywy płatnika oraz łącznej płatnika i pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dowody naukowe dobrej jakości wskazują na skuteczność kliniczną <b>Abilify Maintena</b> (arypiprazolu LAI) na poziomie porównywalnym lub wyższym w stosunku do innych neuroleptyków atypowych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny i zbliżony do innych neuroleptyków II generacji, przy czym należy pamiętać o częstszych działaniach niepożądanych w postaci</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Abilify Maintena</b>, arypiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., EAN 5702157142200 we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, ze względu na wiarygodność przedstawionych opracowań.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Abilify Maintena</b> we wnioskowanym wskazaniu z proponowaną ceną zbytu netto. Przedstawione dowody wskazują na porównywalność terapii względem innych produktów leczniczych, w tym terapii o przedłużonym uwalnianiu, nie uzasadniają jednak zawężenia wskazania i nie zawierają wyczerpującego porównania pod względem ekonomicznym i finansowym względem istotnego w warunkach polskich komparatora, jakim jest arypiprazol w postaci doustnej (dostępne dowody naukowe wskazują na pewno</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>objawów pozapiramidowych. Postać leku pozwala na jego rzadsze podawanie (1 raz w miesiącu), co powinno prowadzić do lepszej adherencji pacjenta. Proponowane zasady refundacji mogą przynieść oszczędności dla budżetu, wynikające z mniejszych kosztów podania leku. Lek jest refundowany w większości krajów europejskich, w tym również w państwach o zbliżonym do Polski PKB per capita.</p> <p>Maksymalny koszt stosowania leku Abilify Maintena nie powinien przekraczać kosztów stosowania rysperydonu.</p>	<p>na nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii wobec terapii z zastosowaniem doustnej formy leku, lecz zabrakło porównania kosztów terapii oraz oszacowania wpływu decyzji o objęciu refundacją aripiprazolu o przedłużonym uwalnianiu na budżet płatnika publicznego w przypadku zastępowania doustnego aripiprazolu). Porównanie kosztów miesięcznych obu terapii pozwala domniemywać o istotnym wzroście refundacji. Biorąc zatem pod uwagę istotność problemu zdrowotnego oraz możliwość zapewnienia adekwatnej terapii pacjentom ze schizofrenią, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zapewniać obniżenie kosztów terapii ARY LAI do kosztu terapii aripiprazolem w postaci doustnej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 30/2018 z dnia 10 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku <b>Latuda (lurasidone)</b>, tabletki powlekane á 74 mg, we wskazaniu: schizofrenia, pod warunkiem refundowania opakowań o najniższej cenie za tabletkę 74 mg.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa, wytyczne kliniczne i opinie ekspertów, przemawiają za refundowaniem wnioskowanego produktu w drugiej linii leczenia w ramach importu docelowego, tj. w przypadku nietolerancji braku skuteczności innych leków refundowanych. Biorąc pod uwagę wyższą cenę leku w porównaniu do komparatorów oraz znaczne rozbieżności w kosztach pomiędzy różnymi opakowaniami, należy rekomendować refundowanie jedynie opakowań o najniższej cenie za tabletkę 74 mg.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone) we wskazaniu schizofrenia.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej. Wytyczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurazydon. Ze względu na fakt, że wytyczne wskazują na kierowanie się indywidualnymi przestankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii, nie można jednoznacznie wskazać na komparator dla lurazydonu. Niemniej, wskazano na komparatory, które według danych Narodowego Funduszu Zdrowia były zrefundowane u największej liczby pacjentów (wśród leków przedwypychotycznych II generacji) ze schizofrenią, tj. olanzapinę (OLA), risperidon (RIS) i kwetiapinę (QUE), a także leki zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała/zaburzeń metabolicznych: aripiprazol (ARI) i zyprazydon (ZIP). Według eksperta oraz niektórych rekomendacji refundacyjnych, ze względu na brak wyższej skuteczności lurazydonu nad komparatorami, powinien on być stosowany w przypadkach, gdy terapia pozostałymi lekami jest nieskuteczna, leki te są przeciwwskazane lub wskazane jest unikanie tych działań</p>

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		niepożądanych, których ryzyko wystąpienia lub nasilenie jest mniejsze w przypadku stosowania lurazydonu. Biorąc pod uwagę powyższe, terapia lurazydonem powinna być zarezerwowana dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lurazydonu (Tab. 9). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

**Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla lurazydonu.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH, 2013	Leczenie schizofrenii	Rekomendowany w leczeniu schizofrenii u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania tańszych leków przeciwpsychotycznych lub wystąpiły u nich nietolerancja lub brak odpowiedzi podczas leczenia tańszymi lekami przeciwpsychotycznymi
SMC 2014	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Rekomendowany jako alternatywna terapia dla pacjentów, którym zależy na uniknięciu zwiększenia masy ciała oraz działań niepożądanych związanych z metabolizmem
HAS, 2014	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Rekomendowane wpisanie leku na listę leków refundowanych w aptekach oraz do użytku szpitalnego z proponowanym poziomem refundacji 65%
IQWiG 2015	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią (leczenie ostrej fazy schizofrenii, zapobieganie nawrotom)	Brak dowodów na przewagę skuteczności lurazydonu nad komparatorami
AWMSG, 2015	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią	Rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią
PBAC, 2015	Leczenie schizofrenii jako alternatywa dla obecnych atypowych leków doustnych oraz leków II generacji w pierwszej i drugiej linii leczenia	Rekomendowany z nałożeniem restrykcji, takich, jak na zyprazydon



### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ 1.07.2018 r.), obecnie w leczeniu schizofrenii finansowane ze środków publicznych w Polsce są poniższe atypowe leki przeciwpsychotyczne:

- amisulpryd,
- aripiprazol,
- klozapina,
- olanzapina,
- kwetiapina,
- rysperydon,
- sertindol,
- zyprazydon

W Tab. 10 zawarto skrócony opis atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniu leczenie schizofrenii. Szczegółowe dane zawarto w aneksie Tab. 17.

Korzystając z danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (Dane DGL), zestawiono roczne koszty refundacji doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017. (Tab. 11, Ryc. 2)

Tab. 10. Atypowe leki przeciwpsychotyczne refundowane w leczeniu schizofrenii.

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwy handlowe	Liczba dostępnych produktów (różne nazwy handlowe)	Liczba różnych postaci farmaceutycznych	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Amisulpridum	Doustnie	Amisan, Amsulgen, ApoSuprid, Solinan	4	13	Schizofrenia	Ryczałt
Aripiprazolum	Doustnie	Abilify, Apra, Apra-swift, Aribit, Aribit ODT, Aricogan, Aripilek, Aripiprazole Accord, Aripiprazole Mylan Pharma, Aripiprazole NeuroPharma, Aripiprazole Sandoz, Aripiprazole STADA, Aripiprazole SymPhar, Aripiprazole +pharma, Aripiprazole Zentiva, Aripsan, Arypiprazol Glenmark, Aryzaler, Asduter, Explemed, Explemed Rapid, Lemilvo, Preheftari	22	71	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa	Ryczałt
	LAI	Abilify Maintena	1	1	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu	Bezpłatny do limitu
Clozapinum	Doustnie	Clozepam, Klozapol	2	4	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu
Olanzapinum	Doustnie	Anzarin, Egolanza, Olanzapin Actavis, Olanzapina Mylan, Olanzapina STADA, Olanzapine Apotex, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Lekam, Olanzapine Mylan, Olanzaran, Olanzin, Olazax, Olazax Disperzi, Olpinat, Olzapin, Ranofren, Synza, Zalasta, Zolafren, Zolafren-swift, Zolaxa, Zolaxa Rapid, Zopridoxin	24	127	Schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, choroba Huntingtona	Ryczałt
	LAI	ZypAdhera	1	3	Leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej.	Ryczałt
Quetiapinum	Doustnie	Alcreno, Alcreno/Quetiapine Accord, ApoTiapina,	24	94	Schizofrenia, choroba	Ryczałt

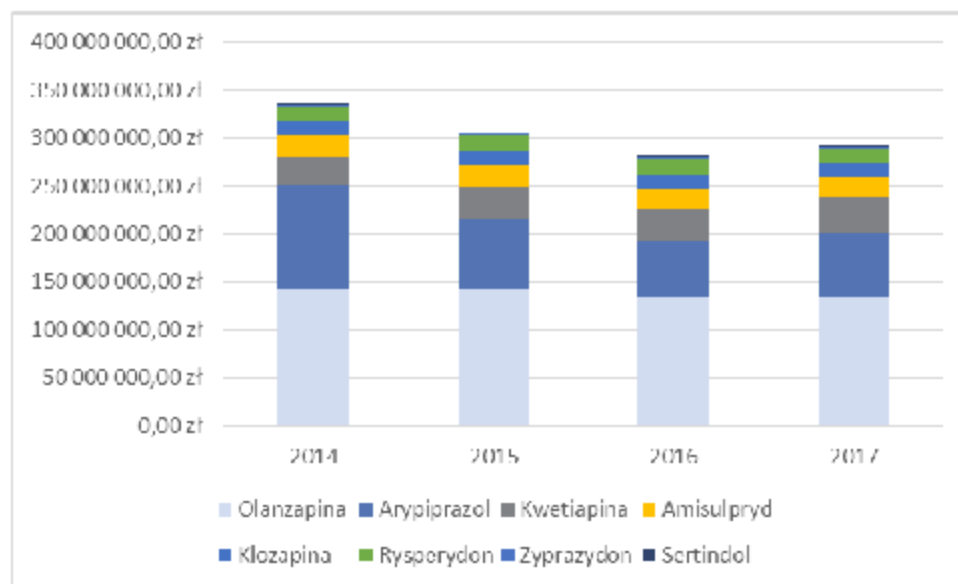
Substancja czynna	Sposób podania	Nazwy handlowe	Liczba dostępnych produktów (różne nazwy handlowe)	Liczba różnych postaci farmaceutycznych	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
		Atrolak, Bonogren, Bonogren SR, Etiagen, Etiagen XR, Kelfrenex, Ketilept, Ketilept Retard, Ketipinor, Ketrel, Kvelux SR, Kventiax, Kventiax SR, Kwetaplex, Kwetaplex XR, Pinexet, Pinexet SR, Quentapil, Quetiapin NeuroPharma, Setinin, Symquel XR			afektywna dwubiegunowa, zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem	
Risperidonum	Doustnie	Orizon, Ranperidon, Risperidon Vipharm, Risperidone Farmax, Risperon, Risolept, Ryspolit, Speridan, Torendo Q-Tab	9	44	Schizofrenia	Ryczałt
	LAI	Rispolept Consta	1	3	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi	Ryczałt
Sertindolum	Doustnie	Serdolect	1	3	Schizofrenia	Ryczałt
Ziprasidonum	Doustnie	Zypsila	1	1	Schizofrenia	Ryczałt

LAI - ang. *long-acting injectable drugs* - leki o przedłużonym działaniu podawane przez iniekcję

Tab. 11. Roczne koszty refundacji doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017.

	2014		2015		2016		2017	
	Koszt	% sumy wydatków	Koszt	% sumy wydatków	Koszt	% sumy wydatków	Koszt	% sumy wydatków
Olanzapina	143 498 385,32 zł	42,6%	143 350 370,36 zł	46,8%	133 685 116,18 zł	47,4%	134 028 496,04 zł	45,7%
Arypiprazol	106 129 858,89 zł	31,5%	71 727 025,88 zł	23,4%	59 245 633,95 zł	21,0%	67 841 648,00 zł	23,1%
Kwetiapina	31 589 134,79 zł	9,4%	34 294 152,21 zł	11,2%	33 502 878,24 zł	11,9%	36 333 922,48 zł	12,4%
Amisulpryd	22 147 248,71 zł	6,6%	22 422 034,77 zł	7,3%	20 866 271,95 zł	7,4%	20 829 586,03 zł	7,1%
Kłozapina	14 709 391,32 zł	4,4%	15 239 626,64 zł	5,0%	15 472 249,24 zł	5,5%	15 531 402,69 zł	5,3%
Risperidon	14 584 193,78 zł	4,3%	14 833 015,98 zł	4,8%	14 943 276,52 zł	5,3%	14 966 138,10 zł	5,1%
Zyprazydon	2 135 378,57 zł	0,6%	2 496 933,21 zł	0,8%	2 419 802,56 zł	0,9%	2 316 449,24 zł	0,8%
Sertindol	2 058 984,89 zł	0,6%	1 925 949,21 zł	0,6%	1 716 167,70 zł	0,6%	1 533 024,93 zł	0,5%
Suma	336 852 576,27 zł		306 289 108,26 zł		281 851 396,34 zł		293 380 667,51 zł	

Ryc. 2. Roczne koszty refundacji przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017.



## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. (Rozporządzenie MZ 2012)

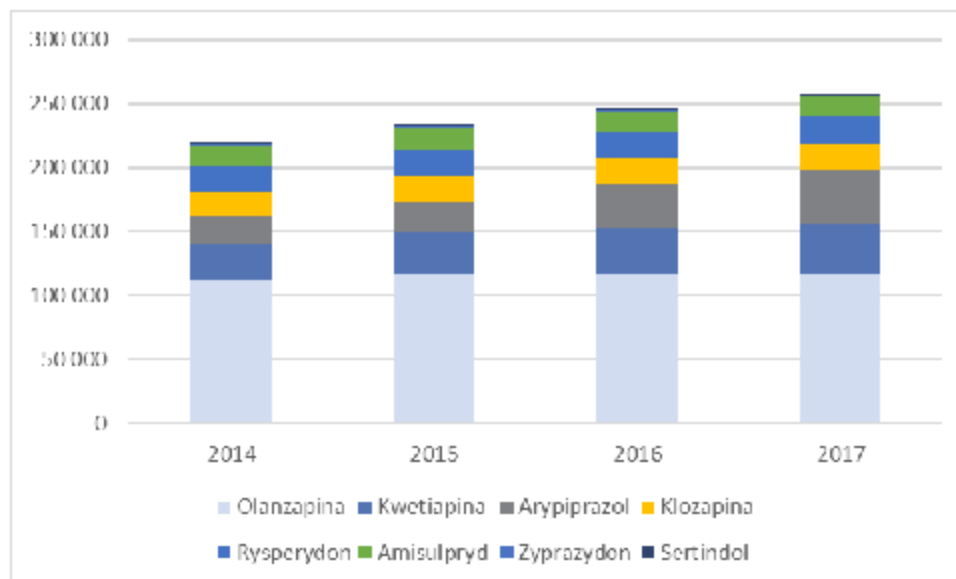
Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”. (AOTMiT 2016)

Dla opisywanej interwencji (lurazydon - Latuda®) wybrano 4 komparatory - 3 leki przeciwpsychotyczne: olanzapinę, kwetiapinę i aripiprazol oraz placebo na potrzeby porównań pośrednich pomiędzy wymienionymi lekami.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Ze względu na fakt, że wytyczne wskazują na kierowanie się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii, nie można jednoznacznie wskazać na komparator dla lurazydonu. Wybrano 3 leki przeciwpsychotyczne o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 - 2017 w Polsce (Ryc. 3). Niestety niemożliwym jest wyliczenie kosztów refundacji oraz liczby refundowanych terapii dla wskazania schizofrenia, dlatego uwzględniono dane dla wszystkich wskazań refundacyjnych, które zostały wymienione w Tab. 10. Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

**Ryc. 3. Liczba zrefundowanych rocznych terapii z wykorzystaniem doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017.**



Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów z uzasadnieniem wyboru.

Komparator	Uzasadnienie wyboru
Olanzapina	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przedwpsychoetycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 - 2017
Kwetiapina	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przedwpsychoetycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 - 2017
Arypiprazol	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przedwpsychoetycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 - 2017. Lek ten stanowi postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychoetycznych (m.in. nadmierne przyrost ciała oraz zaburzeń metabolicznych)
Placebo	Na potrzeby porównania pośredniego

## 4.2 Charakterystyka komparatora

### 4.2.1 Olanzapina

Tab. 13. Opis olanzapiny na podstawie ChPL Zyprexa®. (Zyprexa ChPL)

Nazwa międzynarodowa	Olanzapina
Nazwa handlowa	Zyprexa®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	N05AH03, leki psychoetyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny
Postać	Tabletki powlekane
Dawka	Zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg na dobę; zakres 5 - 20 mg na dobę
Droga podania	Doustnie
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27 września 1996 r.
Podmiot odpowiedzialny	Eli Lilly Nederland B.V.
Wskazania	Leczenie schizofrenii, średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii, zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

#### 4.2.1.1 Dawkowanie w schizofrenii

Zalecana dawka początkowa olanzapiny u dorosłych ze zdiagnozowaną schizofrenią wynosi 10 mg na dobę.

Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, dawka dobową może być ustalana w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg na dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną dawkę początkową jest zalecane tylko po ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny. Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.2.1.3 Działania niepożądane

Najczęściej (u  $\geq 1\%$  pacjentów) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w badaniach klinicznych były: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i triglicerydów, cukromocz, zwiększenie apetytu, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, leukopenia, neutropenia, dyskineza, niedociśnienie ortostatyczne, działanie antycholinergiczne, przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie, gorączka, ból stawu, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, duża aktywność gamma glutamylotransferazy, duże stężenie kwasu moczowego, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej i obrzęk.

### 4.2.1.4 Przedawkowanie

*Objawy podmiotowe i przedmiotowe*

Bardzo częstymi objawami (częstość  $>10\%$ ) po przedawkowaniu są: częstoskurcz, pobudzenie lub agresywność, dyzartria, różne objawy pozapiramidowe i obniżony poziom świadomości, od sedacji do śpiączki włącznie.

Innymi znaczącymi klinicznie objawami przedawkowania są: delirium, drgawki, śpiączka, prawdopodobny złośliwy zespół neuroleptyczny, depresja oddechowa, zachłyśnięcie, nadciśnienie lub niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca ( $< 2\%$  przypadków przedawkowania), zatrzymanie krążenia i oddychania. Odnotowano przypadki śmierci już po przyjęciu jednorazowej dawki nie większej niż 450 mg, ale też powrotu do zdrowia po przyjęciu jednorazowej doustnej dawki około 2 g olanzapiny.

*Postępowanie*

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko olanzapinie. Nie zaleca się prowokowania wymiotów. Wskazane może być wdrożenie standardowego postępowania w przedawkowaniu (tzn. płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego). Wykazano, że jednoczesne podanie węgla aktywowanego zmniejsza dostępność biologiczną przyjętej doustnie olanzapiny o 50-60%.

Leczenie objawowe i monitorowanie czynności życiowych powinno być wdrożone zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta i powinno uwzględniać leczenie niedociśnienia oraz zapaści krążeniowej oraz podtrzymywanie czynności oddechowych. Nie należy stosować adrenaliny, dopaminy ani innych środków sympatykomimetycznych wykazujących aktywność beta-agonistyczną, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie. Konieczne jest monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia ewentualnych zaburzeń rytmu serca. Ścisła kontrola lekarska oraz monitorowanie powinny trwać do całkowitego powrotu pacjenta do zdrowia.

### 4.2.1.5 Mechanizm działania

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastroj, wykazującym działanie w stosunku do licznych układów receptorowych.

W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo do następujących licznych receptorów: serotoninowych 5HT<sub>2a/2c</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, cholinergicznym receptorów muskarynowych M1-M5,  $\alpha 1$  adrenergicznych i histaminowych receptorów H1. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały

antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach *in vitro* olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2</sub> niż dopaminowych D<sub>2</sub> oraz większą aktywność do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub> w modelu *in vivo*. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego, mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.

W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) po doustnym podaniu pojedynczej dawki olanzapiny (10 mg) stwierdzono większe wysycenie receptorów 5HT<sub>2a</sub> niż receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Ponadto, badanie obrazowe metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) przeprowadzone u osób chorych na schizofrenię wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D<sub>2</sub> u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie rysperydonem oraz innymi lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie kłozapiną.

#### 4.2.2 Kwetiapina

Tab. 14. Opis kwetiapiny na podstawie ChPL Seroquel XR®. (Seroquel ChPL)

<b>Nazwa międzynarodowa</b>	Kwetiapina
<b>Nazwa handlowa</b>	Seroquel XR®
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	N05AH04, leki przeciwpsychotyczne
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane
<b>Dawka</b>	Zalecana dawka dobową wynosi 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	27 kwietnia 1998 r.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Astra Zeneca UK Ltd.
<b>Wskazania</b>	Leczenie schizofrenii oraz leczenie choroby dwubiegunowej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,</li> <li>• epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,</li> <li>• zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną</li> </ul>



#### **4.2.2.1 Dawkowanie w schizofrenii**

W leczeniu schizofrenii produkt Seroquel® należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

#### **4.2.2.2 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane.

#### **4.2.2.3 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną (≥ 10%), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

#### **4.2.2.4 Przedawkowanie**

##### *Objawy*

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prądkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania.

##### *Postępowanie w przypadku przedawkowania*

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny opome na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur takich jak podawanie dożylnie płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych. Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

#### 4.2.2.5 Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznym ( $5HT_2$ ) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznym ( $D_1$  i  $D_2$ ). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych produktu Seroquel®, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów  $5HT_2$  niż na receptory  $D_2$ . Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym oraz  $\alpha_1$ -adrenergicznym, umiarkowane powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznym oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory  $5HT_{1a}$  może przyczynić się do skuteczności terapeutycznej produktu Seroquel®, jako leku przeciwdepresyjnego.

#### 4.2.3 Arypiprazol

Tab. 15. Opis arypiprazolu na podstawie ChPL Abilify®. (Abilify ChPL)

<b>Nazwa międzynarodowa</b>	Arypiprazol
<b>Nazwa handlowa</b>	Abilify®
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	N05AX12, inne leki przeciwpsychotyczne
<b>Postać</b>	Tabletki
<b>Dawka</b>	10 - 15 mg na dobę
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	4 czerwca 2004
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
<b>Wskazania</b>	Leczenie schizofrenii u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej. Leczenie epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu nowym epizodom maniакаlnym u dorosłych i młodzieży

### **4.2.3.1 Dawkowanie w schizofrenii**

Zalecana dawka początkowa produktu Abilify to 10 lub 15 mg na dobę z dawką podtrzymującą 15 mg na dobę. Lek należy podawać raz na dobę o stałej porze, niezależnie od posiłków. Abilify jest skuteczny w dawkach od 10 do 30 mg na dobę. Chociaż nie potwierdzono większej skuteczności dawek większych niż dawka dobowo 15 mg, jednak u poszczególnych pacjentów większa dawka może być korzystna. Maksymalna dawka dobowo nie może być większa niż 30 mg.

### **4.2.3.2 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.2.3.3 Działania niepożądane**

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach kontrolowanych placebo są akatyżja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie.

### **4.2.3.4 Przedawkowanie**

#### *Objawy przedmiotowe i podmiotowe*

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe bądź zamierzone przedawkowanie samego aripiprazolu stwierdzono u dorosłych pacjentów po oszacowanej dawce do 1260 mg niezakończone zgonem. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata świadomości i objawy pozapiramidowe.

#### *Postępowanie po przedawkowaniu*

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Wiedząc lub podejrzewając przedawkowanie aripiprazolu należy objąć ścisłą kontrolą pacjenta i obserwować go do czasu poprawy jego stanu.

Aktywowany węgiel (50 g), podany w godzinę po zażyciu aripiprazolu, obniża  $C_{max}$  leku o około 41%, a AUC o około 51%, co wskazuje na jego skuteczność w leczeniu przedawkowania.

#### *Hemodializa*

Pomimo że brak informacji dotyczących wpływu hemodializ w leczeniu przedawkowania aripiprazolu, to jednak istnieje małe prawdopodobieństwo, by hemodializy były użyteczne

w takich przypadkach, ze względu na znaczny stopień wiązania aripiprazolu z białkami osocza.

#### 4.2.3.5 Mechanizm działania

Uważa się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związana ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego  $D_2$  i serotoninowego  $5HT_{1a}$  oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego  $5HT_{2a}$ . Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_2$  i  $D_3$ , serotoninowych  $5HT_{1a}$  i  $5HT_{2a}$  oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych  $D_4$ , serotoninowych  $5HT_{2c}$  i  $5HT_7$ , a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych  $H_1$ . Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych aripiprazolu.

Aripiprazol w dawkach od 0,5 do 30 mg, podawany raz na dobę przez 2 tygodnie osobom zdrowym powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego  $^{11}C$ , ligandu receptora  $D_2/D_3$ , w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Po przeprowadzeniu wstępnego wyszukiwania badań klinicznych dotyczących opisywanej interwencji (lurazydon - Latuda®) w porównaniu do wybranych komparatorów (olanzapiny, kwetiapiny, aripiprazolu oraz placebo) w leczeniu dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią dokonano podziału na badania krótkoterminowe (6 tygodni) oraz długoterminowe (12 miesięcy).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności w badaniach krótkoterminowych oraz długoterminowych przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

Skuteczność

badania krótkoterminowe i długoterminowe:

- zmiana wyniku całkowitego skali PANSS,
- zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej),
- zmiana wyniku skali CGI-S,
- zmiana wyniku skali CGI-I,
- odpowiedź na leczenie,
- zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,
- zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności;

badania długoterminowe:

- nawroty,
- hospitalizacje,
- remisja choroby.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 13 publikacji opisujących badania kliniczne dotyczące zastosowania lurazydonu (Latuda®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Jedenaście publikacji dotyczy 9 randomizowanych badań klinicznych:

- 7 krótkoterminowych RCT (Loebel 2016, Nakamura 2009, Ogasa 2013, PEARL 1, PEARL 2, PEARL 3, Potkin 2015),
- 2 długoterminowe RCT (PEARL 3 Ext, Tandon 2016),
- 2 dodatkowe publikacje dla badania PEARL 3 i PEARL 3 Ext. (Harvey 2013, Loebel 2014)

Pozostałe dwie zidentyfikowane publikacje opisują jednoramienne badania otwarte, będące przedłużeniem badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2 (Correll 2016a, Stahl 2013).

Badania, które zostaną włączone do analizy klinicznej są poprawnie przeprowadzonymi randomizowanymi próbami klinicznymi, co świadczy o najwyższej jakości dowodów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lurazydonu (Latuda®) w leczeniu schizofrenii w porównaniu do olanzapiny, kwetiapiny, aripiprazolu oraz placebo.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 16).

**Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią
Interwencja (I)	Lurazydon (Latuda®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• olanzapina,</li> <li>• kwetiapina,</li> <li>• aripiprazol,</li> <li>• placebo na potrzeby porównania pośredniego</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania krótkoterminowe i długoterminowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana wyniku całkowitego skali PANSS,</li> <li>o zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej),</li> <li>o zmiana wyniku skali CGI-S,</li> <li>o zmiana wyniku skali CGI-I,</li> <li>o odpowiedź na leczenie,</li> <li>o zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny,</li> <li>o zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności.</li> </ul> </li> <li>• Badania długoterminowe:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o nawroty,</li> <li>o hospitalizacje,</li> <li>o remisja choroby.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań (S)	Efektywność eksperymentalna i praktyczna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne (> 10 pacjentów), rejestry pacjentów

Wnioskowane jest objęcie refundacją leku Latuda® we wskazaniu leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym leku. Wnioskowane warunki refundacji obejmują kwalifikację do nowej grupy limitowej. Lek Latuda® ma być dostępny w aptece na receptę z ryczałtową odpłatnością pacjentów.

Refundacja leku Latuda® spowoduje zwiększenie wyboru dostępnych na rynku leków przeciwpsychotycznych II generacji. Może to pomóc w lepszym doborze leku dla konkretnego pacjenta cierpiącego na schizofrenię, biorąc pod uwagę jego tolerancję danej substancji czynnej oraz odpowiedź na leczenie.



## 8 Aneks

Tab. 17. Atypowe leki przeciwpsychotyczne refundowane we wskazaniu schizofrenia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Amisulpridum							
Amisan, tabl., 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990762965	44,17	46,38	55,86	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990762972	94,93	99,68	113,16	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990762996	94,93	99,68	113,16	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 400 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990763009	192,24	201,85	219,33	ryczałt	6,40
Amisan, tabl., 50 mg	60 szt. (5 blist.po 12)	5909990762880	23,76	24,95	28,29	ryczałt	6,10
Amsulgen, tabl., 200 mg	30 szt.	5909991208349	45,36	47,63	56,58	ryczałt	3,73
Amsulgen, tabl., 400 mg	30 szt.	5909991208448	90,72	95,26	108,74	ryczałt	3,20
ApoSuprid, tabl. powł., 200 mg	30 tabl.	5909990936502	47,95	50,35	56,58	ryczałt	6,45
ApoSuprid, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909990936557	95,90	100,70	113,16	ryczałt	4,22
Solian, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990840816	23,76	24,95	28,29	ryczałt	6,10
Solian, tabl., 200 mg	30 szt.	5909990840915	47,52	49,90	56,58	ryczałt	6,00
Solian, tabl., 200 mg	30 szt.	5909991287733	43,74	45,93	55,41	ryczałt	3,20
Solian, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909990841011	95,04	99,79	113,16	ryczałt	3,31
Aripiprazolum							
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	5909990002306	109,62	115,10	128,37	ryczałt	3,96
Abilify, tabletki, 15 mg	56 tabl.	5909990002337	206,28	216,59	234,62	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 30 mg	56 tabl.	5909990002382	412,56	433,19	456,75	ryczałt	11,95
Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol.	5702157142200	1140,48	1197,50	1239,94	bezpłatny do limitu	0,00
Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	5906414001068	72,73	76,37	85,58	ryczałt	5,86
Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	5906414001730	155,41	163,18	171,16	ryczałt	11,87
Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	5906414001747	233,12	244,78	256,74	ryczałt	12,04

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	5906414001075	109,62	115,10	128,37	ryczałt	3,96
Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	5906414001754	233,12	244,78	256,74	ryczałt	12,04
Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	5906414001761	349,67	367,15	385,11	ryczałt	11,79
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5906414001020	72,73	76,37	85,58	ryczałt	5,86
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	5906414001648	155,41	163,18	171,16	ryczałt	11,87
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	5906414001655	233,12	244,78	256,74	ryczałt	12,04
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5906414001037	109,62	115,10	128,37	ryczałt	3,96
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	5906414001662	233,12	244,78	256,74	ryczałt	12,04
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	5906414001679	349,68	367,16	385,11	ryczałt	11,80
Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	5907529463284	151,45	159,02	171,16	ryczałt	7,71
Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	5907529463314	111,50	117,08	128,37	ryczałt	5,94
Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	5907529463338	233,27	244,93	256,74	ryczałt	12,19
Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	5907529463383	466,55	489,88	513,44	ryczałt	11,95
Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909991251475	111,50	117,08	128,37	ryczałt	5,94
Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991265526	78,73	82,67	96,70	ryczałt	3,20
Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991232733	72,90	76,55	85,58	ryczałt	6,04
Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991232832	109,62	115,10	128,37	ryczałt	3,96
Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	5909991232849	115,99	121,79	136,21	ryczałt	3,20
Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt. (8 blist.po 7)	5909991232856	226,80	238,14	256,17	ryczałt	5,97
Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	5909991232863	231,98	243,58	262,00	ryczałt	6,40
Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	5909991232887	363,96	382,16	403,54	ryczałt	9,60
Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	5909991232931	226,80	238,14	256,17	ryczałt	5,97
Aripiprazole Accord, tabl., 10 mg	28 szt.	5055565723616	50,39	52,91	64,78	ryczałt	3,20
Aripiprazole Accord, tabl., 10 mg	56 szt.	5055565723623	112,90	118,55	134,42	ryczałt	3,98
Aripiprazole Accord, tabl., 15 mg	14 szt.	5055565723906	42,31	44,43	54,46	ryczałt	3,20
Aripiprazole Accord, tabl., 15 mg	28 szt.	5055565723630	75,60	79,38	93,41	ryczałt	3,20

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
A ripiprazole Accord, tabl., 15 mg	56 szt.	5055565723647	169,34	177,81	195,84	ryczałt	5,97
A ripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	5902020926771	116,42	122,24	128,37	ryczałt	11,11
A ripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	5902020926788	232,85	244,49	256,74	ryczałt	11,75
A ripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	28 tabl.	5909991305598	52,90	55,55	67,43	ryczałt	3,20
A ripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	56 tabl.	5909991305611	105,81	111,10	126,97	ryczałt	3,98
A ripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	14 tabl.	5909991305642	39,68	41,66	51,69	ryczałt	3,20
A ripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	5909991305659	79,36	83,33	97,36	ryczałt	3,20
A ripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	5909991305673	158,72	166,66	184,68	ryczałt	5,97
A ripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	5907626705690	69,50	72,98	84,85	ryczałt	3,20
A ripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	5907626705713	146,66	153,99	169,86	ryczałt	3,98
A ripiprazole Sandoz, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909991247157	108,00	113,40	127,43	ryczałt	3,20
A ripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	5907626705836	108,00	113,40	127,43	ryczałt	3,20
A ripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	5907626705850	225,66	236,94	254,97	ryczałt	5,97
A ripiprazole STADA, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991251604	81,00	85,05	99,08	ryczałt	3,20
A ripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991229634	106,92	112,27	126,30	ryczałt	3,20
A ripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991229641	213,84	224,53	242,56	ryczałt	5,97
A ripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	5901720140241	113,40	119,07	133,49	ryczałt	3,20
A ripiprazole Zentiva, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991221546	124,20	130,41	128,37	ryczałt	19,27
A ripsan, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991259075	76,68	80,51	91,69	ryczałt	4,42
A ripsan, tabl., 15 mg	30 szt.	5909991259143	119,88	125,87	137,54	ryczałt	5,95
A ripsan, tabl., 5 mg	60 szt.	5909991259013	76,68	80,51	91,69	ryczałt	4,42
A ripiprazol Glenmark, tabl., 15 mg	28 szt.	5902020241447	109,08	114,53	128,37	ryczałt	3,39
A ryzalera, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991205225	70,20	73,71	85,58	ryczałt	3,20
A ryzalera, tabl., 10 mg	56 tabl.	5909991205256	146,88	154,22	170,09	ryczałt	3,98
A ryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991266202	84,24	88,45	102,48	ryczałt	3,20
A ryzalera, tabl., 15 mg	28 tabl.	5909991205324	106,92	112,27	126,30	ryczałt	3,20

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Aryzalea, tabl., 15 mg	56 tabl.	5909991205355	223,45	234,62	252,65	ryczałt	5,97
Aryzalea, tabl., 30 mg	28 szt.	5909991205423	224,64	235,87	253,90	ryczałt	5,97
Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991229733	108,00	113,40	127,43	ryczałt	3,20
Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991236946	116,63	122,46	128,37	ryczałt	11,32
Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991236953	226,80	238,14	256,17	ryczałt	5,97
Explemed Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909991237141	116,63	122,46	128,37	ryczałt	11,32
Lemilvo, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991236168	108,00	113,40	127,43	ryczałt	3,20
Lemilvo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909991236137	108,00	113,40	127,43	ryczałt	3,20
Lemilvo, tabl., 15 mg	56 szt.	5909991236175	216,00	226,80	244,83	ryczałt	5,97
Preheftari, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991239725	55,45	58,22	70,09	ryczałt	3,20
Preheftari, tabl., 15 mg	28 szt.	5909991239831	83,17	87,33	101,36	ryczałt	3,20
Preheftari, tabl., 30 mg	28 szt.	5909991239886	166,34	174,66	192,69	ryczałt	5,97
Preheftari, tabl., 5 mg	28 szt.	5909991239671	27,72	29,11	37,14	ryczałt	3,20
Clozapinum							
Clopizam, tabl., 100 mg	50 tabl.	5909991327705	19,35	20,32	25,86	bezpłatny do limitu	0,00
Clopizam, tabl., 25 mg	50 tabl.	5909991327606	4,84	5,08	7,10	bezpłatny do limitu	0,00
Klozapol, tabl., 100 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990139521	25,81	27,10	28,40	bezpłatny do limitu	4,25
Klozapol, tabl., 25 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	5909990139422	9,72	10,21	7,10	bezpłatny do limitu	5,13
Clanzapinum							
Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990806799	56,16	58,97	71,50	ryczałt	3,20
Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990806843	84,24	88,45	103,00	ryczałt	4,48
Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990806881	112,32	117,94	134,47	ryczałt	5,97
Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990806751	28,08	29,48	38,01	ryczałt	3,20
Egolanza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990824106	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
Egolanza, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	5909990827343	158,76	166,70	183,23	ryczałt	5,97
Egolanza, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990824076	39,21	41,17	46,61	ryczałt	6,29

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5909991095666	79,38	83,35	93,21	ryczałt	5,87
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990711161	73,44	77,11	89,64	ryczałt	3,20
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	5909990711277	113,40	119,07	133,62	ryczałt	4,48
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990711444	153,36	161,03	177,56	ryczałt	5,97
Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990710454	34,56	36,29	44,82	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909991136475	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990697649	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990697526	39,84	41,83	46,61	ryczałt	6,95
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909991136451	39,85	41,84	46,61	ryczałt	6,96
Olanzapina STADA, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990896745	64,80	68,04	80,57	ryczałt	3,20
Olanzapina STADA, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990896738	32,40	34,02	42,55	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990793365	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990793389	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	5909991230593	279,50	293,48	313,04	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	98 tabl.	5909991230616	261,36	274,43	293,99	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990793402	149,36	156,83	173,36	ryczałt	5,97
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990793341	36,27	38,08	46,61	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	98 szt.	5909991230586	139,75	146,74	162,30	ryczałt	5,23
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	98 tabl.	5909991230609	130,68	137,21	152,77	ryczałt	5,23
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990865956	41,04	43,09	55,62	ryczałt	3,20
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990866021	61,56	64,64	79,19	ryczałt	4,48
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990865901	20,52	21,55	30,08	ryczałt	3,20

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Olanzapine Lek am, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990763467	80,46	84,48	93,21	ryczałt	7,00
Olanzapine Lek am, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990763481	125,28	131,54	139,82	ryczałt	10,75
Olanzapine Lek am, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990763498	166,86	175,20	186,42	ryczałt	11,28
Olanzapine Lek am, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7)	5909990763443	39,96	41,96	46,61	ryczałt	7,08
Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	5902020926870	211,68	222,26	241,82	ryczałt	10,45
Olanzaran, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990766901	63,72	66,91	79,44	ryczałt	3,20
Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990767052	63,72	66,91	79,44	ryczałt	3,20
Olanzaran, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990766895	31,86	33,45	41,98	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990637218	73,76	77,45	89,98	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991230456	62,64	65,77	78,30	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991281038	58,32	61,24	73,77	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991280918	29,16	30,62	39,15	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991225797	31,32	32,89	41,42	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990637126	34,67	36,40	44,93	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990782246	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990782239	36,15	37,96	46,49	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990782260	76,84	80,68	93,21	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	5909991094539	118,80	124,74	139,29	ryczałt	4,48
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	5909990925186	162,00	170,10	186,42	ryczałt	6,18
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990782253	36,15	37,96	46,49	ryczałt	3,20
Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990781805	75,45	79,22	91,75	ryczałt	3,20
Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990781782	37,72	39,61	46,61	ryczałt	4,73
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	112 szt.	5909991231910	319,68	335,66	356,23	ryczałt	11,95
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7	5909990335367	83,00	87,15	93,21	ryczałt	9,67

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
	szt.)						
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422241	84,24	88,45	99,87	ryczałt	4,60
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	56 tabl. (8 blist.po 7)	5909990335374	157,25	165,11	181,64	ryczałt	5,97
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422258	168,48	176,90	193,72	ryczałt	6,40
Ozapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991066000	268,92	282,37	299,60	ryczałt	11,35
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	112 szt.	5909991231927	189,84	167,83	184,36	ryczałt	5,97
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990335343	40,50	42,53	46,61	ryczałt	7,65
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990422265	42,12	44,23	49,93	ryczałt	6,32
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	56 tabl. (8 blist.po 7)	5909990335350	78,62	82,55	93,21	ryczałt	5,08
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990422272	84,24	88,45	99,87	ryczałt	4,60
Ozapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991065942	133,00	139,65	149,80	ryczałt	9,63
Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990640287	84,78	89,02	93,21	ryczałt	11,54
Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990704866	73,44	77,11	89,64	ryczałt	3,20
Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990704750	36,72	38,56	46,61	ryczałt	3,68
Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	5903792743061	49,68	52,16	64,69	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990069866	82,08	86,18	93,21	ryczałt	8,70
Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991081911	82,08	86,18	93,21	ryczałt	8,70
Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5901878600123	70,20	73,71	86,24	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl., 10 mg	35 szt.	5909990069347	100,44	105,46	116,51	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	35 szt.	5909990069873	100,44	105,46	116,51	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	5909990069897	200,88	210,92	228,46	ryczałt	7,47
Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	5909990069361	200,88	210,92	228,46	ryczałt	7,47
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990069958	124,20	130,41	139,82	ryczałt	9,62

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	70 szt.	5909990069989	301,32	316,39	306,45	ryczałt	11,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990070008	165,24	173,50	186,42	ryczałt	9,58
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	70 szt.	5909990070046	401,76	421,85	444,43	ryczałt	14,93
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990069705	41,04	43,09	46,61	ryczałt	8,21
Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991081812	41,04	43,09	46,61	ryczałt	8,21
Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	5903792743078	24,84	26,08	34,61	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	35 szt.	5909990069736	80,22	82,73	88,26	ryczałt	7,21
Zalasta, tabl., 5 mg	35 szt.	5909990069279	80,22	82,73	88,26	ryczałt	7,21
Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	5909990069293	100,44	105,46	116,51	ryczałt	6,22
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	5909990069750	100,44	105,46	116,51	ryczałt	6,22
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	120 szt.	5906414000610	339,42	356,39	377,53	ryczałt	12,80
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990917013	91,11	95,67	99,87	ryczałt	11,82
Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909991064716	91,11	95,67	99,87	ryczałt	11,82
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991191184	273,35	287,02	299,60	ryczałt	16,00
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	120 szt.	5906414000603	169,71	178,20	195,02	ryczałt	6,40
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909990916917	45,55	47,83	49,93	ryczałt	9,92
Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909991064518	45,55	47,83	49,93	ryczałt	9,92
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991191177	136,67	143,50	149,80	ryczałt	13,48
Zolafren, kaps. twarde, 7.5 mg	30 szt.	5909991064617	68,33	71,75	74,90	ryczałt	11,04
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	112 szt.	5906414000696	316,80	332,64	353,21	ryczałt	11,95
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990775682	85,04	89,29	93,21	ryczałt	11,81
Zolafren-swift, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909991347390	70,74	74,28	86,81	ryczałt	3,20
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	5906414000665	239,76	251,75	270,30	ryczałt	8,96
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	112 szt.	5906414000702	475,20	498,96	523,56	ryczałt	17,92



## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990775712	127,56	133,94	139,82	ryczałt	13,15
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	5906414000672	389,64	377,62	399,20	ryczałt	13,44
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	112 szt.	5906414000719	633,59	665,27	693,91	ryczałt	23,89
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990775729	170,07	178,57	186,42	ryczałt	14,65
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	84 szt.	5906414000689	479,52	503,50	528,10	ryczałt	17,92
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	112 szt.	5906414000658	188,39	166,31	182,84	ryczałt	5,97
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990775675	42,52	44,65	46,61	ryczałt	9,77
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	84 szt.	5906414000641	119,88	125,87	139,82	ryczałt	5,08
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	5909991097011	82,56	86,69	99,51	ryczałt	3,20
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5903060609709	247,85	260,24	279,22	ryczałt	9,60
Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	5909990849581	127,33	133,70	148,68	ryczałt	4,80
Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	5903060609716	374,71	393,45	415,67	ryczałt	14,40
Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990849635	176,58	185,41	199,74	ryczałt	8,89
Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5903060609723	503,50	528,68	554,15	ryczałt	19,20
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	5909991096816	39,20	41,16	49,93	ryczałt	3,25
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5903060609693	121,19	127,25	142,23	ryczałt	4,80
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990892129	77,72	81,61	93,21	ryczałt	4,12
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	5909990892143	162,00	170,10	186,42	ryczałt	6,18
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990892150	119,75	125,74	139,82	ryczałt	4,95
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	5909990892174	246,76	259,10	277,65	ryczałt	8,96
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990892303	161,48	169,55	186,08	ryczałt	5,97

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	56 szt.	5909990892341	333,85	350,54	371,11	ryczałt	11,95
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990892082	36,89	38,73	46,61	ryczałt	3,85
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	56 szt.	5909990892105	79,92	83,92	93,21	ryczałt	6,44
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990914647	63,18	66,34	78,87	ryczałt	3,20
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	5909990914654	104,76	110,00	124,55	ryczałt	4,48
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	5909990914661	121,24	127,30	143,83	ryczałt	5,97
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990914630	31,32	32,89	41,42	ryczałt	3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.po 0,21 g (+1 fiol. roz.3 ml)	5909990686803	583,20	612,36	634,15	ryczałt	9,22
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.po 0,3 g (+1 fiol. roz.3 ml)	5909990686827	833,14	874,80	905,93	ryczałt	6,44
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.po 0,405 g (+1fiol. roz.3 ml)	5909990686834	1124,74	1180,98	1223,00	ryczałt	4,32
Quetiapinum							
Alcreno, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990883998	16,20	17,01	22,25	ryczałt	3,43
Alcreno, tabl. powł., 200 mg	30 tabl.	5909990884339	32,40	34,02	42,47	ryczałt	3,20
Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990884032	32,40	34,02	42,47	ryczałt	3,20
Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990884360	69,12	72,58	85,02	ryczałt	3,20
Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990883806	4,32	4,54	5,56	ryczałt	4,16
Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990884520	103,68	108,86	123,31	ryczałt	4,80
ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	5909990910762	42,11	44,22	44,50	ryczałt	11,37
ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg	60 tabl.	5909990910779	84,22	88,43	89,00	ryczałt	15,07
ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	5909990897780	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Atiolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991307479	44,71	46,95	57,40	ryczałt	3,20
Atiolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909990916474	59,62	62,60	75,04	ryczałt	3,20
Atiolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 tabl.	5909990916535	89,42	93,89	108,35	ryczałt	4,80
Atiolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 tabl.	5909990916580	119,23	125,19	141,63	ryczałt	6,40
Atiolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl.	5909991086107	7,45	7,82	11,13	ryczałt	3,37
Atiolak, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	5909991086138	14,90	15,65	21,12	ryczałt	3,20
Bonogren, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990719853	34,34	36,06	44,50	ryczałt	3,21
Bonogren, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990720163	72,92	76,57	89,00	ryczałt	3,21
Bonogren, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990719389	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99
Bonogren, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990720309	111,89	117,48	131,93	ryczałt	4,80
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909991326319	68,04	71,44	83,88	ryczałt	3,20
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909991326371	103,68	108,86	123,31	ryczałt	4,80
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	5909991326432	140,40	147,42	163,86	ryczałt	6,40
Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990806362	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990806386	79,92	83,92	89,00	ryczałt	10,56
Etiagen, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990806355	6,07	6,37	5,56	ryczałt	5,99
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt.	5909991209858	36,94	38,79	44,50	ryczałt	5,94
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	5909991210021	55,08	57,83	66,75	ryczałt	4,73
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991210199	73,44	77,11	89,00	ryczałt	3,75
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	5909991209728	9,18	9,64	11,13	ryczałt	5,19
Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722365	37,80	39,69	44,50	ryczałt	6,84
Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722426	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Kefrenex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990722198	5,35	5,62	5,56	ryczałt	5,24
Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990722327	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055562	39,91	41,91	44,50	ryczałt	9,06
Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055593	77,22	81,08	89,00	ryczałt	7,72
Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990055531	5,89	6,18	5,56	ryczałt	5,80
Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990055630	117,18	123,04	133,50	ryczałt	8,79
Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	5909991219420	56,68	59,51	66,75	ryczałt	6,41
Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909991219468	75,58	79,36	89,00	ryczałt	6,00
Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909991219505	113,38	119,05	133,50	ryczałt	4,80
Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	5909991219543	151,18	158,74	175,18	ryczałt	6,40
Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	5909991219383	18,88	19,82	22,25	ryczałt	6,24
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990058785	64,80	68,04	74,17	ryczałt	8,18
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990058778	19,76	20,75	22,25	ryczałt	7,17
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990081233	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990058761	129,60	136,08	148,33	ryczałt	8,19
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990058754	38,34	40,26	44,50	ryczałt	7,41
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990081196	77,76	81,65	89,00	ryczałt	8,29
Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990058808	20,09	21,09	18,54	ryczałt	10,56
Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990779062	112,32	117,94	132,39	ryczałt	4,80

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Ketrel, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	5909990430857	41,04	43,09	44,50	ryczałt	10,24
Ketrel, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	5909990430888	83,16	87,32	89,00	ryczałt	13,96
Ketrel, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990430840	5,86	6,15	5,56	ryczałt	5,77
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909991219901	74,74	78,48	89,00	ryczałt	5,12
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909991219963	112,10	117,71	132,16	ryczałt	4,80
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	5909991220020	149,47	156,94	173,37	ryczałt	6,40
Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	5909991219758	9,34	9,81	11,13	ryczałt	5,36
Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990074143	41,80	43,89	44,50	ryczałt	11,04
Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990074235	83,81	88,00	89,00	ryczałt	14,64
Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990074068	5,52	5,80	5,56	ryczałt	5,42
Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990074280	125,82	132,11	133,50	ryczałt	17,86
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	5909991205591	56,54	59,37	66,75	ryczałt	6,27
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909991205676	75,38	79,15	89,00	ryczałt	5,79
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 tabl.	5909991205737	113,08	118,73	133,19	ryczałt	4,80
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	5909991255367	18,87	19,81	22,25	ryczałt	6,23
Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990688234	42,12	44,23	44,50	ryczałt	11,38
Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990688272	63,18	66,34	66,75	ryczałt	13,24
Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990688296	84,24	88,45	89,00	ryczałt	15,09
Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990688241	6,08	6,38	5,56	ryczałt	6,00
Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990688265	125,76	132,05	133,50	ryczałt	17,80
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym	60 szt.	5906414000894	56,70	59,54	66,75	ryczałt	6,44

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
uwalnianiu, 150 mg							
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909990965373	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909990965403	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	5909990965441	151,20	158,76	175,20	ryczałt	6,40
Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990788590	39,96	41,96	44,50	ryczałt	9,11
Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990788651	78,84	82,78	89,00	ryczałt	9,42
Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5909990788583	5,62	5,90	5,56	ryczałt	5,52
Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990788675	117,83	123,72	133,50	ryczałt	9,47
Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	5909991218690	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	5909991218867	113,40	119,07	133,50	ryczałt	4,82
Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	5909991219031	151,20	158,76	175,20	ryczałt	6,40
Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	5909991218423	18,90	19,85	22,25	ryczałt	6,27
Quentapil, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990717705	5,52	5,80	5,56	ryczałt	5,42
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990938544	39,85	41,84	44,50	ryczałt	8,99
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990938704	79,70	83,69	89,00	ryczałt	10,33
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	5901384806057	5,12	5,38	5,56	ryczałt	5,00
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990938766	119,56	125,54	133,50	ryczałt	11,29
Setinin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	5909990736393	37,80	39,69	44,50	ryczałt	6,84
Setinin, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	5909990736461	75,60	79,38	89,00	ryczałt	6,02
Setinin, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5909990736492	113,38	119,05	133,50	ryczałt	4,80
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	5909991087180	71,28	74,84	87,28	ryczałt	3,20
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 tabl.	5909991087258	106,92	112,27	126,72	ryczałt	4,80

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 tabl.	5909991087302	142,56	149,69	166,13	ryczałt	6,40
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 tabl.	5909991087005	17,82	18,71	22,25	ryczałt	5,13
Risperidonum							
Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	5909990831258	6,48	6,80	9,56	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	5909990831265	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	5909990690138	31,32	32,89	41,04	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	5909990831272	32,40	34,02	43,04	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	5909990831289	48,60	51,03	62,31	ryczałt	3,84
Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	5909990831296	64,80	68,04	81,06	ryczałt	5,12
Risperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990075157	9,40	9,87	13,63	ryczałt	3,20
Risperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990075164	18,79	19,73	25,62	ryczałt	3,20
Risperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990075171	28,19	29,60	37,19	ryczałt	3,20
Risperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990075188	37,58	39,46	48,48	ryczałt	3,20
Risperidon Vpharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044481	6,86	7,20	9,96	ryczałt	3,20
Risperidon Vpharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044344	14,23	14,94	19,46	ryczałt	3,20
Risperidon Vpharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044252	22,25	23,36	29,25	ryczałt	3,20
Risperidon Vpharm, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990044146	30,24	31,75	38,77	ryczałt	3,20
Risperidone Farnax, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	5909991213060	5,40	5,67	8,43	ryczałt	3,20
Risperidone Farnax, tabl. powł., 2 mg	20 szt.	5909991213084	10,80	11,34	15,86	ryczałt	3,20
Risperidone Farnax, tabl. powł., 3 mg	20 szt.	5909991213107	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336524	7,32	7,69	10,30	ryczałt	3,35
Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336548	22,00	23,10	28,99	ryczałt	3,20
Risperon, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336487	15,02	15,77	20,29	ryczałt	3,20

## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
	10 szt.)						
Risperon, tabl. powł., 2 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336500	45,82	48,11	57,13	ryczałt	3,20
Risperon, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336555	21,98	23,08	28,97	ryczałt	3,20
Risperon, tabl. powł., 3 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336579	72,85	76,49	87,77	ryczałt	3,84
Risperon, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990336586	29,30	30,77	37,79	ryczałt	3,20
Risperon, tabl. powł., 4 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990336609	97,41	102,28	115,30	ryczałt	5,12
Rispolept, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670413	7,33	7,70	10,30	ryczałt	3,36
Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	5909990423828	36,86	38,70	46,85	ryczałt	3,20
Rispolept, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670512	15,03	15,78	20,30	ryczałt	3,20
Rispolept, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670611	21,99	23,09	28,98	ryczałt	3,20
Rispolept, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990670710	29,31	30,78	37,80	ryczałt	3,20
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058227	288,90	303,35	319,26	ryczałt	7,37
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058128	433,35	455,02	478,89	ryczałt	3,20
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058029	577,80	606,69	634,36	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po	5909990567683	7,18	7,54	10,30	ryczałt	3,20



## Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
	10 szt.)						
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 100 ml	5909990721405	36,86	38,70	46,85	ryczałt	3,20
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 30 ml	5909990721399	10,69	11,22	14,98	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567737	15,23	15,99	20,51	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567935	23,00	24,15	30,04	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990568031	30,78	32,32	39,34	ryczałt	3,20
Speridan 1 mg, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567836	5,40	5,67	8,43	ryczałt	3,20
Speridan 2 mg, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567881	10,80	11,34	15,86	ryczałt	3,20
Speridan 3 mg, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990567980	16,20	17,01	22,90	ryczałt	3,20
Speridan 4 mg, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990568147	21,60	22,68	29,70	ryczałt	3,20
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990034932	6,05	6,35	9,11	ryczałt	3,20
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990680849	13,39	14,06	19,33	ryczałt	3,20
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990034994	12,10	12,71	17,23	ryczałt	3,20
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990680863	26,78	28,12	36,27	ryczałt	3,20
Sertindolum							
Serdolact, tabl. powł., 12 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991089313	241,32	253,39	271,80	ryczałt	3,20
Serdolact, tabl. powł., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991089412	321,75	337,84	358,21	ryczałt	3,20
Serdolact, tabl. powł., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991089214	80,44	84,46	97,18	ryczałt	3,20
Ziprasidonum							
Zypsla, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	5909990681228	185,22	194,48	211,84	ryczałt	5,97

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## Spis rycin

Ryc. 1. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią, leczonych w Polsce w ramach kontraktów NFZ w latach 2010-2014. ....	10
Ryc. 2. Roczne koszty refundacji doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017. ....	42
Ryc. 3. Liczba zrefundowanych rocznych terapii z wykorzystaniem doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017. ....	43

## Spis tabel

Tab. 1. Typy schizofrenii.....	8
Tab. 2. Przegląd rekomendowanych interwencji w schizofrenii według wytycznych praktyki klinicznej.....	12
Tab. 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów. ....	15
Tab. 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	15
Tab. 5. Podsumowanie działań niepożądanych lurazydonu. ....	20
Tab. 6. Wnioskowany sposób finansowania. ....	25
Tab. 7. Wnioskowane wskazanie.....	25
Tab. 8. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia schizofrenii. ....	28
Tab. 9. Rekomendacje refundacyjne dla lurazydonu. ....	38
Tab. 10. Atypowe leki przeciwpsychotyczne refundowane w leczeniu schizofrenii.....	40
Tab. 11. Roczne koszty refundacji doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych we wskazaniach refundacyjnych w Polsce w latach 2014 - 2017. ....	42
Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów z uzasadnieniem wyboru. ....	44
Tab. 13. Opis olanzapiny na podstawie ChPL Zyprexa®. (Zyprexa ChPL) ....	44
Tab. 14. Opis kwetiapiny na podstawie ChPL Seroquel XR®. (Seroquel ChPL) ....	46
Tab. 15. Opis aripiprazolu na podstawie ChPL Abilify®. (Abilify ChPL) ....	48
Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	54
Tab. 17. Atypowe leki przeciwpsychotyczne refundowane we wskazaniu schizofrenia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2018 r. ....	55

## Piśmiennictwo

- Abilify** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Abilify.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Abilify.pdf) dostęp: 17.05.2018 r.
- ChPL**
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Araszkiewicz 2011** Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M. (2011) Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport.
- BAP 2011** Barnes T. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2011; 0(0):1-54.
- BAP 2016** Cooper S, Reynolds G, Barnes T, England E, Haddad P, Heald A, Holt R, Lingford-Hughes A, Osborn D, McGowan O, Patel M, Paton C, Reid P, Shiers D, Smith J. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *Journal of Psychopharmacology* 2016; 30(8):717-748.
- Borowiecka-Kluza 2013** Borowiecka-Kluza J, Miernik-Jaeschke M., Jaeschke R., Siwek M, Dudek D. Brzemie rodziny chorych z zaburzeniami afektywnymi -zarys problemu. *Psychiatria Polska* 2013; 47(4):635-646.
- BSM 2015** BSM. Opieka nad bliskimi ze zdiagnozowaną schizofrenią. Raport z badania ilościowego. 2015 Janssen.
- Bucka 2015** Bucka A. Zespół wypalenia u opiekunów osób cierpiących na przewlekłą schizofrenię. <http://www.wiecjestem.us.edu.pl/zespol-wypalenia-u-opiekunow-osob-cierpiacych-na-przewlekla-schizofrenie> dostęp: 17.05.2018 r.
- Chesney 2014** Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014; 13(2):153-160.
- Correl 2016a** Correll C, Cucchiaro J, Silva R, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study. *CNS Spectrums*. 2016: 1-10.
- Dane DGL** Dane Narodowego Funduszu Zdrowia na temat wartości refundacji cen leków według kodów EAN <http://www.nfz.gov.pl/> dostęp: 17.05.2018 r.
- Drapała 2015** Drapała A, Gierczyński J, Karczewicz E, Sielicki P. Schizofrenia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2015.
- Harvey 2013** Harvey P, Siu C, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo-and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23:1373-1382.
- ICD-10 2016** <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F20-F29> dostęp: 17.05.2018 r.
- IZWOZ 2015** Schizofrenia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Instytut zarządzania w ochronie zdrowia. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2015.
- Jarema 2015a** Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(2):225-241.
- Jarema 2015b** Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J. Leki przeciwpsychotyczne II generacji o przedłużonym działaniu: kiedy i jak stosować? *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2015; 31(1):57-66.
- Kiejna 2014** Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. PTP 2014. [http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport\\_Schizofrenia2.pdf](http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf). dostęp: 17.05.2018 r.
- Krupka-Matuszczyk** Krupka-Matuszczyk I, Matuszczyk M. *Psychiatria. Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa*. Śląski Uniwersytet Medyczny 2007.

k 2007

**Kulik 2015** Magdalena Kulik, Monika Małowicka, Ewa Mucha, Anna Górka, Anna Chudzicka, Maciej Ziobro. Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

**Latuda ChPL** [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137460/anx\\_137460\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137460/anx_137460_pl.pdf) dostęp: 17.05.2018 r.

**Loebel 2014** Loebel A, Siu C, Cucchiaro J, Pikalov A, Harvey P. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *CNS Spectrums* 2014; 19:197-205.

**Loebel 2016** Loebel A, Silva R, Goldman R, Watabe K, Cucchiaro J, Citrome L, Kane J. Lurasidone dose escalation in early nonresponding patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(12):1672-1680.

**Makara-Studzińska 2009** Makara-Studzińska M, Koślak A. Wpływ objawów pozytywnych i negatywnych na zachowania samobójcze w schizofrenii. Przegląd aktualnej literatury. *Psychiatria Polska* 2009; 43(4):411-420.

**Mapy potrzeb 2016** Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski dla 30 grup chorób. 2016. <http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/01/polska-1.pdf> dostęp 17.05.2018 r.

**Müller 2004** Müller N. Mechanisms of relapse prevention in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 2:S141-147.

**Nakamura 2009** Nakamura M, Ogasa M, Guarino J, Phillips D, Severs J, Cucchiaro J, Loebel A. Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(6):829-836.

**NICE 2014** NICE guideline. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE 2014.

**Obwieszczenie MZ 1.07.2018 r.** <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018> dostęp: 29.06.2018 r.

**Ogasa 2013** Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*.2013; 225:519-530.

**PEARL 1** Nasrallah H, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, Loebel A. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: A 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Psychiatric Research* 2013; 47:670-677.

**PEARL 2** Meltzer H, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, Kalali A, Schweizer E, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone in the Treatment of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Olanzapine-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 2011; 168:957-967.

**PEARL 3** Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali A, Pikalov A, Potkin S. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2013; 145:101-109.

**PEARL 3 Ext** Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane J. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia Research* 2013; 147:95-102.

**Popovic 2014** Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, Montes JM, Vieta E. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130(6):418-426.

**Potkin 2015** Potkin S, Kimura T, Guarino J. A 6-week, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5(6):322-331.

**RANCP 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. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016; 50(5):1-117.

<b>Rekomendacja Latuda</b>	Rekomendacja nr 30/2018 z dnia 10 kwietnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacjiw sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/012/REK/RP_30_2018.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/012/REK/RP_30_2018.pdf</a> dostęp: 17.05.2018 r.
<b>Robinson 1999</b>	Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56(3):241-247.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Saha 2007</b>	Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007; 64(10):1123-1131.
<b>Seroquel CHPL</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel__XR_30/WC500167535.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel__XR_30/WC500167535.pdf</a> dostęp: 17.05.2018 r.
<b>SIGN 2013</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2013.
<b>Stahl 2013</b>	Stahl S, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of Lurasidone for Patients With Schizophrenia Following 6 Weeks of Acute Treatment With Lurasidone, Olanzapine, or Placebo: A 6-Month, Open-Label, Extension Study. J Clin Psychiatry 2013; 74(5):507-515.
<b>Standardy 2015</b>	Łoza B, Murawiec S. Leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii - nowe standardy terapii. Psychiatria 2015; 12(3):119-127.
<b>Stilo 2010</b>	Stilo SA, Murray RM. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. Dialogues Clin Neurosci 2010; 12(3):305-315.
<b>Synapsis 2015</b>	Schizofrenia, podstawowe informacje - Grupa Synapsis Online. available at: <a href="http://online.synapsis.pl/Schizofrenia-podstawowe-informacje/">http://online.synapsis.pl/Schizofrenia-podstawowe-informacje/</a> dostęp: 17.05.2018 r.
<b>Tandon 2016</b>	Tandon R, Cucchiaro J, Phillips D, Hernandez D, Mao Y, Pikalov A, Loebel A. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. Journal of Psychopharmacology 2016; 30(1):69-77.
<b>WFSBP 2012</b>	Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, Thibaut F, Møller H. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. The World Journal of Biological Psychiatry 2012; 13:318-378.
<b>WFSBP 2013</b>	Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, Thibaut F, Møller H. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of shizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry 2013; 14:2-44.
<b>WHO mhGAP 2015</b>	World Health Organization. Update of the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Guidelines for Mental, Neurological and Substance Use Disorders. Geneva: WHO 2015.
<b>Zyprexa CHPL</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf</a> dostęp: 17.05.2018 r.