



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Perphenazin-Neuraxpharm
(perphenazin)

we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.42.2021

Data ukończenia: 10 lutego 2022 r.

Wykaz skrótów

ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
APA	American Psychiatric Association
ARI	Arypiprazol
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BAP	British Association for Psychopharmacology
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CrI	Przedział wiarygodności (ang. credible interval)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAERS	FDA Adverse Events Reporting System
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FGAs	Leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (ang. first-generation antipsychotics)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	Istotny statystycznie
KLO	Kłozapina
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (ang. Mean difference)
Me	mediana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLA	Olanzapina
PER	Perfenazyna
PLC	Placebo
QUE	Kwetiapina
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
RIS	Risperydol
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RR	Ryzyko względne (ang. risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
rż	Rok życia
SGAs	Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (ang. second-generation antipsychotics)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZIP	Zyprazydon

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176, z późn. zm.) w zw. Z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2020 r., poz. 2176, z późn. zm.) w zw. Z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2020 r., poz. 2176, z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
2.1. Korespondencja w sprawie	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniana	12
4.1. Technologia oceniana	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
5. Opinie ekspertów klinicznych	13
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
8. Alternatywne technologie medyczne	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Opis metodyki	22
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	22
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
9.3.1. Wyniki analizy skuteczności	26
9.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa	30
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 35	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce	35
11. Kluczowe informacje i wnioski	37
12. Źródła	40
13. Załączniki	41
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin) w analizowanym wskazaniu	42

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	29.11.2021 r.
i znak pism zlecających	PLD.45340.2499.2021.1.KB

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin), tabletki 8 mg, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Perphenazin-Neuraxpharm (6erphenazine), tabletki 8 mg

Do finansowania we wskazaniach:

- schizofrenia paranoidalna.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.11.2021 r., znak PLD.45340.2499.2021.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 29.11.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021, poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin), tabletki 8 mg we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna.

3. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

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

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

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

Etiologia i patogeneza

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

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

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

Rozpoznanie

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

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

Leczenie

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

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

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

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych. Iniekcje o szybkim działaniu stosowane są u pacjentów, którzy są w stanie pobudzenia lub nie wyrażają zgody na stosowanie leków doustnych. Iniekcje o przedłużonym działaniu (depot) zaleca się u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

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

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

Źródło: Raport nr OT.4330.18.2018 (AWA Latuda)

3.1. Liczebność populacji

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniem schizofrenia paranoidalna. Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła- Juchnowicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr n. med. Michał Skalski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	
Wskazanie	schizofrenia paranoidalna (F20.0 wg ICD-10)	schizofrenia paranoidalna	schizofrenia	schizofrenia paranoidalna
Obecna liczba chorych w Polsce	Ogółem liczba chorych na schizofrenię w Polsce - 256 000, z czego większość stanowi schizofrenia paranoidalna*	300.000-400.000	163,5 tys. pacjentów powyżej 18 r.ż. w 2019 r. [^] 371,3/100 tys. Leczeni w opiece ambulatoryjnej ^{^^} ; 108,4/100 tys. Leczeni w opiece całodobowej ^{^^}	65% ogółu rozpoznani schizofrenii*
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Współczynnik zapadalności rejestrowanej na schizofrenię ogółem w Polsce 32,4-47,7/100 000 mieszkańców	Roczna zapadalność 0,1-0,4/1000 (WHO); kilkanaście tysięcy rocznie	32,9/100 tys. Leczeni w opiece ambulatoryjnej po raz pierwszy ^{^^} 15,3/100 tys. Leczeni w opiece całodobowej po raz pierwszy ^{^^}	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Ok. 5-10% pacjentów chorych na schizofrenię paranoidalną	Trudne do oceny	-	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie zaburzeń psychicznych 2019 http://www.mpz.mz.gov.pl › uploads › sites › 2019/06 (.pdf) *szacunki własne	NFZ, WHO	[^] Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 27.08.2021, Poz. 69 w sprawie mapy potrzeb zdrowotnych ^{^^} Biechowska D. Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania. W: Wojtyński B., Goryński P. red. Sytuacja zdrowotna	W formularzach statystycznych MZ-15 i Mz/Sz-11B jest rozpoznawanie schizofrenia, a brak jest rozpoznawania schizofrenia paranoidalna * Wciórka J. Psychozy schizofreniczne. W: Pużyński S.,

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła- Juchnowicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr n. med. Michał Skalski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	
			<i>Polski i jej uwarunkowania 2020. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa; 2020. s. 269-284</i>	<i>Rybakowski J., Wciórka J. red. Psychiatria Tom II Psychiatria kliniczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław; 2011. S. 195-270.</i>

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: F20.0 schizofrenia wyniosła od 83 808 do 99 509 w latach 2017-2021 (I poł.). Szczegółowe dane NFZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: F20.0 w okresie 2017-2021 (I poł.)

Liczba pacjentów	2017	2018	2019	2020	2021 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: F20.0	95 156	97 722	99 509	99 458	83 808

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

Tabela 3. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa produktu, postać i dawka	Perphenazin-Neuraxpharm, tabletki 8 mg
Substancja czynna	perfenazyna
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> psychozy endogenne, m.in. schizofrenia ostra i przewlekła, zwłaszcza katatoniczna i ostre postaci paranoidalno-halucynacyjne; psychomotoryczne stany pobudzenia o psychotycznej genezie.
Wnioskowane wskazanie	schizofrenia paranoidalna
Droga podania	doustnie
Dawkowanie	<p>O ile lekarz nie zaleci inaczej, zalecana jest dawka początkowa 1 - 3 tabletek Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg (co odpowiada 8 - 24 mg perfenazyny) na dobę. W razie potrzeby dzienna dawka może być indywidualnie zwiększona przez lekarza do optymalnej dawki terapeutycznej.</p> <p>U osób starszych efekt można zwykle osiągnąć przy niższych dawkach.</p> <p>Sugeruje się rozpoczęcie leczenia powoli rosnącymi dawkami.</p> <p>Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem po posiłku. Dzienną dawkę można podzielić na kilka porcji.</p>
Przeciwwskazania	<p>Leku Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg nie wolno stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość (uczulenie) na perfenazynę, inny składnik aktywny z grupy substancji z grupy fenotiazyn lub jeden z pozostałych składników leku Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg, w ostrym zatruciu środkami nasennymi i przeciwbólowymi (np. leki nasenne, opiaty), innymi lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń funkcji psychologicznych (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, uspokajające lub inne neuroleptyki) lub alkoholem, jeśli u pacjenta występuje nadmierne zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia) i inne choroby układu krwiotwórczego, w ciężkich chorobach wątroby, z ciężką depresją, jeśli pacjent jest nieprzytomny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg to neuroleptyk (pochodna fenotiazyny).</p> <p>Perfenazyna wpływa na ośrodkowy układ nerwowy szczególnie na podwzgórze, wykazując działanie przeciwlękowe, przeciwpsychotyczne i przeciwwymiotne. Fenotiazyny działając na ośrodkowy i autonomiczny układ nerwowy wpływają na różne układy organizmu. Ich wpływ na OUN powoduje uspokojenie bez wywoływania senności lub znieczulenia, leki te blokują warunkowy odruch unikania i wykazują działanie przeciwwymiotne. Perfenazyna ma silniejszy wpływ na zachowanie niż inne pochodne fenotiazynowe, których łańcuch boczny nie zawiera grupy piperazynowej.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Straße 23 D-40764 Langenfeld Niemcy</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Niemcy, 22.03.2005 r.

Źródło: ulotka leku Perphenazin-Neuraxpharm, ChPL Trilafon (perfenazyna), strona internetowa gelbe-liste.de (pharmindex)

Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce leku Perphenazin-Neuraxpharm dostępne są opakowania po 20, 50 i 100 tabletek.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Perphenazin-Neuraxpharm nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Wystąpiono o opinię pięciu ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie trzech ekspertów.

Tabela 4. Opinia eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr n. med. Michał Skalski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> - Klozapina* - Terapia elektrowstrząsowa (ECT)** 	<ul style="list-style-type: none"> - Inne leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji[^] - Atypowe leki przeciwpsychotyczne^{^^} 	Inne leki antypsychotyczne pierwszej i drugiej generacji [#]
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niewystarczające efekty terapeutyczne stosowanych leków przeciwpsychotycznych w przypadku schizofrenii lekoopornych i super-lekoopornych.	Obecnie stosowane metody leczenia nie zapewniają skuteczności terapeutycznej u wszystkich chorych, wiążą się z osobniczo zmiennymi objawami niepożądanymi. Często dobór skutecznej terapii wiąże się z wieloma zmianami stosowanych leków. Dodatkowym ograniczeniem w dowolnym doborze leków są ich wskazania refundacyjne (np. kariprazyny, leków w formie iniekcji długodziałających). Schizofrenia jest chorobą o bardzo szerokim wachlarzu objawów co wiąże się z bardzo różnorodną symptomatologią obrazów klinicznych, które dodatkowo charakteryzują się dużą osobniczą zmiennością w zakresie reagowania na leczenie i jego tolerancję. Wprowadzenie na rynek każdej nowej opcji terapeutycznej zwiększa szansę na skuteczne i bezpieczne leczenie pewnego odsetka chorych.	Brak refundacji leków antypsychotycznych drugiej generacji dla wszystkich rozpoznań ze spektrum schizofrenii F20-F29
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Utworzenie na terenie całego kraju Centrów Zdrowia Psychicznego, oferujących kompleksową opiekę środowiskową, adekwatną do potrzeb pacjenta.	Większe ujednoczenie wskazań refundacyjnych stosowanych leków przeciwpsychotycznych, wprowadzanie do obrotu kolejnych leków przeciwpsychotycznych.	Refundacja wszystkich leków antypsychotycznych w Polsce dla pacjentów ze spektrum schizofrenii F20-F29.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne oraz Krajowy Konsultant w dziedzinie psychiatrii w dniu 10 września 2012 r. otrzymali informację od firmy MSD o zaprzestaniu produkcji, dystrybucji i dostaw produktu leczniczego Trilafon (perphenazinum).	Perfenazyina to znany od dawna lek, pochodna fenotiazynowa. Należy się spodziewać występowania podobnego profilu objawów niepożądanych, co w przypadku pozostałych leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji. Przy monitorowaniu tych objawów stosowanie perfenazyiny uważam za bezpieczne, co	Możliwość stosowanie perfenazyiny tylko w zakresie refundowanego produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm w ramach importu docelowego będzie wymagało od pacjenta złożenia odpowiednich dokumentów do Ministerstwa Zdrowia.

	<p>Opisana sytuacja była zaskakująca i trudna do wytłumaczenia wobec:</p> <p>1) dużego odsetka pacjentów ze schizofrenią w tamtym okresie przyjmujących Trilafon w postaci tabletek lub iniekcji,</p> <p>2) dostępności produktu leczniczego w krajach ościennych, m.in. w Niemczech, Słowacji, Czechach i innych krajach EU (w 2012 i nadal)</p> <p>Nie dostrzegam problemów ze stosowaniem Perphenazyny w sposób zgodny z CHPL.</p>	<p>potwierdzają dane zamieszczone w przytoczonych przeglądach systematycznych.</p>	
Możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p>Nie dostrzegam możliwości nadużycia czy też niewłaściwego zastosowania tego leku.</p>	<p>Nie widzę potencjalnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją perfenazyny poza ryzykiem celowego lub nieintencjonalnego nadużycia leku przez stosujących go chorych.</p>	<p>Lek ma określone wskazanie (endogenne psychozy np. schizofrenia), będzie jednym z wielu leków dostępnych w Polsce dla pacjentów ze schizofrenią i nie będzie skutkować nadużyciem czy niewłaściwym zastosowaniem.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p>1) Pacjenci lekooporni, u których stosowanie dostępnych w Polsce leków przeciwpsychotycznych nie przynosi efektu leczniczego.</p> <p>2) Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania dotyczące stosowania klozapiny</p> <p>3) Pacjenci superlekooporni, w przypadku których, występuje brak odpowiedzi terapeutycznej na leczenie klozapiną.</p>	<p>Tak, należy się spodziewać, że dla części pacjentów lekoopornych, lub rozwijających nasilone objawy niepożądane po innych lekach perfenazyna będzie skuteczną alternatywą terapeutyczną. Również pacjenci z objawami wytwórczymi mogą uzyskać dobrą odpowiedź terapeutyczną po włączeniu perfenazyny.</p>	<p>Subpopulacja pacjentów ze złą tolerancją innych leków antypsychotycznych.</p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<p>Pacjenci wrażliwi na działania niepożądane pod postacią objawów pozapiramidowych leków przeciwpsychotycznych.</p>	<p>Uważam, że pacjenci z nadwrażliwością na klasyczne leki neuroleptyczne, a w szczególności na fenotiazyny nie skorzystają na leczeniu perfenazyną.</p>	<p>Subpopulacja pacjentów z nasilonymi objawami ubocznymi po zastosowaniu leków antypsychotycznych pierwszej generacji (typowych).</p>
Inne uwagi	<p>Zaskakujący jest fakt wycofania preparatów Perfenazyny z rynku polskiego, pomimo udowodnionej skuteczności tego leku w leczeniu schizofrenii zarówno na podstawie ostatnio przeprowadzonych badaniach naukowych, jak i na podstawie doświadczenia klinicznego.</p> <p>Z wielką szkodą dla leczenia pacjentów ze schizofrenią nie jest dostępna także forma tego leku w postaci depot.</p>	<p>Należy wspomnieć, że perfenazyna jest znaną substancją leczniczą, stosowaną w przeszłości w Polsce zarówno w formie doustnej, jak też w iniekcjach. Przed wycofaniem z rynku polskiego leków o nazwie Trilafon stosowało je w naszym kraju ok. 7000 pacjentów. W małych dawkach perfenazyna może być stosowana w leczeniu zaburzeń lękowych. Bywa także stosowana w leczeniu nudności i wymiotów u dorosłych.</p>	-

* Kane, John M., et al. "Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia." The Journal of clinical psychiatry 80.2 (2019): 0-0.

** Sinclair, Diarmid JM, et al. "Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia." Cochrane Database of Systematic Reviews 3 (2019).

^ Koszty refundacji leków z tej grupy są najniższe, mają globalnie podobną skuteczność do perfenazyny

^^ Większy koszt refundacji, lepiej tolerowane, stosowane także w objawach negatywnych w schizofrenii

Stosowanie perfenazyny tylko w zakresie refundowanego produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm w ramach importu docelowego będzie prawdopodobnie dotyczyło niewielkiej liczby pacjentów.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 03.02.2022 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP), <http://www.psychiatria.org.pl/>
- europejskie:
 - European Federation of Neurological Association (EFNA), www.efna.net
 - European Psychiatric Association (EPA), <https://www.europsy.net/>
 - Federation of European Neuroscience Societies (FENS), <https://www.fens.org/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/>
- zagraniczne:
 - American Psychiatric Association (APA), <https://www.psychiatry.org/>
 - British Association for Psychopharmacology (BAP), <https://www.bap.org.uk/guidelines>
 - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>
 - New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/>
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry, <http://www.wfsbp.org/home.html>
 - World Psychiatric Association, <http://www.wpanet.org/>
 - National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>

Wykorzystano słowa kluczowe: schizofrenia, schizofrenia paranoidalna. Odnalezione wytyczne ograniczono do tych opublikowanych lub aktualizowanych po roku 2015.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na to, że leczenie pacjentów ze schizofrenią należy dobierać indywidualnie, z uwzględnieniem występujących objawów, obecnego stanu zdrowia fizycznego, preferencji pacjenta oraz możliwych działań niepożądanych leków. Żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują określonej kolejności stosowania leków przeciwpsychotycznych – początkowo dobrany lek, w najniższej możliwej dawce terapeutycznej, należy stosować co najmniej 4 tygodnie (o ile nie wystąpią istotne działania niepożądane), prowadząc w tym czasie obserwację działania leku i ewentualnych działań niepożądanych (np. metabolicznych, sercowo-naczyniowych). Razem z leczeniem farmakologicznym zalecane jest stosowanie interwencji psychospołecznych (dobranych odpowiednio do zapotrzebowania chorego, np. psychoterapia, terapia rodzinna, pomoc w pracy). W zależności od indywidualnej oceny można zmienić dawkowanie dotychczas stosowanego leku lub lek, jednak istotne jest ustalenie czy pacjent stosuje się do zaleceń (np. regularność przyjmowania leków).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>APA 2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ocena i ustalenie planu leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenta z podejrzeniem zaburzeń psychotycznych należy poddać gruntownej ocenie: historia objawów i doświadczeń choroby, stosowanie używek (m.in. tytoń), historia leczenia psychiatrycznego, stan zdrowia fizycznego, ocena czynników psychospołecznych i kulturowych, badanie stanu psychicznego, w tym ocena zdolności poznawczych, ocena ryzyka samobójstwa i agresywnych zachowań – zgodnie z wytycznymi APA dot. oceny psychiatrycznej dorosłych. (1C) 2. APA zaleca, żeby wstępna ocena psychiatryczna pacjenta z podejrzeniem zaburzenia psychotycznego obejmowała podejście ilościowe (pomiar ciężkości głównych objawów schizofrenii) w celu identyfikacji i określenia nasilenia objawów i upośledzenia funkcjonowania, które mogą być przedmiotem leczenia. (1C) 3. APA zaleca, aby pacjenci ze schizofrenią mieli udokumentowany, kompleksowy plan leczenia, skoncentrowany na pacjencie, obejmujący nefarmakologiczne i farmakologiczne metody leczenia oparte na dowodach. (1C)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Farmakoterapia:</u> wszystkie poniższe wytyczne powinny być wdrażane w kontekście planu leczenia skoncentrowanego na pacjencie, który obejmuje oparte na dowodach nefarmakologiczne i farmakologiczne metody leczenia schizofrenii</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. APA zaleca, aby pacjenci ze schizofrenią byli leczeni lekami przeciwpyschotycznymi (m.in. perfenazyną) i monitorowani pod kątem skuteczności i działań niepożądanych. (1A) 5. APA zaleca, aby pacjenci ze schizofrenią, u których objawy uległy poprawie po zastosowaniu leków przeciwpyschotycznych, nadal byli leczeni lekami przeciwpyschotycznymi. (1A) 6. APA sugeruje, aby pacjenci ze schizofrenią, u których objawy uległy poprawie po zastosowaniu leków przeciwpyschotycznych, byli nadal leczeni tym samym lekiem przeciwpyschotycznym. (2B) 7. APA zaleca, aby pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie leczyć klozapiną. (1B) 8. APA zaleca, aby pacjenci ze schizofrenią leczyć klozapiną, jeśli ryzyko prób samobójczych lub samobójstwa pozostaje znaczne pomimo innych metod leczenia. (1B) 9. APA sugeruje, aby pacjentów ze schizofrenią leczyć klozapiną, jeśli ryzyko agresywnego zachowania pozostaje znaczne pomimo innych metod leczenia. (2C) 10. APA sugeruje, aby pacjenci ze schizofrenią otrzymywali leczenie długo działającymi lekami przeciwpyschotycznymi do wstrzykiwań, jeśli preferują takie leczenie lub jeśli mają historię słabego lub niepewnego przestrzegania zaleceń. (2B) 11. APA zaleca, aby pacjenci z ostrą dystonią związaną z leczeniem przeciwpyschotycznym byli leczeni lekami antycholinergicznymi. (1C) 12. APA sugeruje następujące opcje dla pacjentów z parkinsonizmem związanym z terapią przeciwpyschotyczną: zmniejszenie dawki leku przeciwpyschotycznego, przejście na inny lek przeciwpyschotyczny lub leczenie lekiem przeciwcholinergicznym. (2C) 13. APA sugeruje następujące opcje dla pacjentów z akatyzią związaną z terapią przeciwpyschotyczną: zmniejszenie dawki leku przeciwpyschotycznego, przejście na inny lek przeciwpyschotyczny, dodanie leku benzodiazepinowego lub dodanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne. (2C) 14. APA zaleca, aby pacjenci z umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną związaną z leczeniem przeciwpyschotycznym byli leczeni odwracalnym inhibitorem pęcherzykowego transportera monoamin 2 (VMAT2). (1B) <p><u>Interwencje psychospołeczne:</u></p> <p>Pacjenci ze schizofrenią powinni być leczeni w ramach skoordynowanego programu specjalistycznej opieki. (1B) Zaleca się zapewnienie chorym: terapii poznawczo-behawioralnej psychozy – CHTp (1B); psychoedukacji (1B); wsparcia w przypadku zatrudnienia (1B); wsparcia środowiskowego (1B). APA sugeruje zapewnienie pacjentom: zaangażowania rodziny, jeśli pacjent ma stały kontakt z rodziną (2B); interwencji wspomagających samodzielność (2C); remediacji poznawczej (2C); treningu umiejętności społecznych (jeśli celem terapeutycznym jest lepsze funkcjonowanie społeczne) (2C); psychoterapię wspomagającą (2C).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>zalecenie wskazujące przekonanie, że korzyści wynikające z interwencji wyraźnie przeważają nad szkodami</i> 2. <i>sugestia, o większej niepewności – chociaż korzyści płynące z tego stwierdzenia są nadal postrzegane jako przeważające nad szkodami, równowaga korzyści i szkód jest trudniejsza do oceny lub korzyści lub szkody mogą być mniej jasne</i> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> A. <i>wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią nasze zaufanie do oszacowania efektu.</i> B. <i>umiarkowana pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania mogą zmienić nasze zaufanie do oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie.</i> C. <i>niska pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią nasze zaufanie do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie.</i>
<p>NICE 2014 rewizja 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wybrane zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku przeciwpyschotycznego powinien być dokonany wspólnie między lekarzem a pacjentem, uwzględniając opinię bliskich/opiekunów chorego (o ile wyrazi na to zgodę). Należy omówić prawdopodobne korzyści i skutki uboczne każdego leku, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ metaboliczne (np. przyrost masy ciała, cukrzyca); ○ pozapiramidowe (np. akatyziya, dyskineza, dystonia); ○ sercowo-naczyniowe (np. wydłużenie odstępu QT); ○ hormonalne (np. wzrost prolaktyny w osoczu); ○ inne (np. nieprzyjemne doznania subiektywne). • Osobom z pierwszym epizodem psychozy należy zaoferować doustne leki przeciwpyschotyczne oraz interwencje psychologiczne (analogicznie przy zaostrzeniu i nawrocie psychozy). • Leczenie należy traktować jako indywidualną próbę terapeutyczną, należy uwzględnić następujące zagadnienia: <ul style="list-style-type: none"> ○ omówić i odnotować działania niepożądane, jakie pacjent jest skłonny zaakceptować;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o odnotować wskazania i oczekiwane korzyści i zagrożenia związane z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz przewidywany czas zmiany objawów i oczekiwanych efektów; o leczenie należy rozpocząć od najniższych dawek terapeutycznych i zwiększać powoli w razie potrzeby, zgodnie z ChPL; o uzasadnić i odnotować powody podania dawek wykraczających poza zakresy z ChPL; o odnotować powody kontynuacji, zmiany lub przerwania leczenia oraz efekty takich działań; o ocenić działanie leku w optymalnej dawce po 4-6 tygodniach. <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować nasycającej dawki leków przeciwpsychotycznych. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych – nie podano.</i></p>
<p>BAP 2019 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wybrane zalecenia dot. pierwszego epizodu schizofrenii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania wykluczające wrodzone zaburzenia przewodzenia oraz chorobę Brugadów. Jeżeli nie jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie leków mniej arytmogennych. (D) • Leki przeciwpsychotyczne należy dobierać dla poszczególnych pacjentów na podstawie prawdopodobnych działań niepożądanych. W większości przypadków dawki powinny być wystarczająco niskie, aby zminimalizować działania niepożądane, przy zachowaniu skuteczności leczenia. (D) • Po osiągnięciu remisji, leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w standardowej dawce znacznie zmniejszy ryzyko nawrotu choroby przez co najmniej 2 lata i prawdopodobnie będzie odpowiednie. (B) • Pacjentom należy zaoferować opcję depot/długodziałającego leku przeciwpsychotycznego do wstrzykiwań w leczeniu podtrzymującym, biorąc pod uwagę dowody na niższe ryzyko nawrotu. (B) • Jeżeli remisja utrzymuje się przez ponad 2 lata po pojedynczym epizodzie, należy rozważyć, czy leczenie należy kontynuować, czy odstawić, chyba że objawy psychotyczne niskiego stopnia wskazują, że proces psychotyczny nie jest w pełni zahamowany. (D) • Decyzje dotyczące czasu trwania leczenia podtrzymującego powinny być podejmowane wspólnie przez klinicystę i pacjenta, biorąc pod uwagę wady i zalety odstawienia w porównaniu z kontynuowaniem leczenia, w tym ryzyko nawrotu i działań niepożądanych leków. Charakter epizodu (w tym szybkość wystąpienia, objawy, nasilenie i ryzyko) może być pomocny w ocenie ryzyka związanego z jakimkolwiek przyszłym nawrotem. (S) <p><u>Wybrane zalecenia dot. ostrego epizodu psychotycznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien opierać się na tych samych kryteriach, co dla pierwszego epizodu, ale dodatkowo powinien uwzględniać: <ul style="list-style-type: none"> o Dowolne preferencje pacjenta dotyczące dowolnego leku przeciwpsychotycznego. (S) o Wcześniejsze doświadczenia pacjenta z poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi pod względem łagodzenia objawów i skutków ubocznych, w tym awersyjnych doświadczeń subiektywnych. (S) • Należy przeprowadzić ocenę wybranego leku przeciwpsychotycznego pod względem dawkowania, czasu trwania (do 4 tygodni przy optymalnym dawkowaniu) i przestrzegania zaleceń lekarskich. (A) • Dawkę leku przeciwpsychotycznego należy dostosowywać w zależności od działań niepożądanych i skuteczności. (S) • W przypadku rozpoczynania leczenia przeciwpsychotycznego lekami, których wcześniej nie przepisywano pacjentowi, dawka początkowa powinna znajdować się w dolnej granicy dozwolonego zakresu i powoli zwiększać, jeśli jest to konieczne, do optymalnego zakresu dla tego leku i nie przekraczać maksymalnej dawki podanej w ChPL. (S) • Początkowy schemat dawkowania leków przeciwpsychotycznych, w tym szybkość dostosowywania dawki, powinien być zgodny z zaleceniami ChPL. (B) • Uzasadnienie przepisanych dawek leków przeciwpsychotycznych wykraczających poza zakres podany w ChPL powinno być udokumentowane w dokumentacji klinicznej. (S) • Skojarzone leki przeciwpsychotyczne nie powinny być rutynowo przepisywane, z wyjątkiem krótkich okresów zmiany jednego leku przeciwpsychotycznego na inny. (B) • Rozpoznana schizofrenia wymaga ciągłego leczenia podtrzymującego dawkami leków przeciwpsychotycznych w ustalonym zakresie. Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być zgodny z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi pierwszego epizodu schizofrenii, ale w przypadku każdego pacjenta należy również wziąć pod uwagę następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> o wcześniejsza odpowiedź na leczenie, o doświadczenie skutków ubocznych, o poziom przestrzegania zaleceń i przyjmowania leków, o współistniejąca choroba fizyczna. (S) • Podobnie jak w przypadku leczenia doraźnego, każda recepta na podtrzymujący lek przeciwpsychotyczny powinna być indywidualną próbą. (S) • Schemat doustnych leków przeciwpsychotycznych powinien być tak prosty, jak to możliwe, zarówno pod względem liczby przyjmowanych tabletek, jak i liczby przyjmowanych dziennie. (S)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozważeniem zmiany leku przeciwpsychotycznego należy zoptymalizować obecnie stosowany lek przeciwpsychotyczny i przeprowadzić odpowiednią ocenę pod względem dawkowania, czasu trwania i przestrzegania zaleceń. (S) • Plan opieki powinien uwzględniać możliwe do poprawy czynniki ryzyka nawrotu, takie jak współistniejące zażywanie substancji, słabe przestrzeganie zaleceń i krytyczne środowisko. (S) • Każde zmniejszenie dawki leków przeciwpsychotycznych powinno być ostrożne i ściśle monitorowane, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko nawrotu. (S) • Należy unikać okresowego, ukierunkowanego leczenia z użyciem leków przeciwpsychotycznych. (B) • Preparaty przeciwpsychotyczne typu depot należy rozważyć, gdy potrzeba monitorowania przestrzegania zaleceń lekarskich jest priorytetem w planie opieki lub jeśli pacjent preferuje wygodę takiego podejścia. (B) • Wszędzie tam, gdzie to możliwe, lekarz przepisujący powinien wspólnie z pacjentem uzgodnić wybór i pożądane wyniki leczenia farmakologicznego oraz sposób ich osiągnięcia. (S) • Skuteczność leków powinna być monitorowana, a każde zidentyfikowane działanie niepożądane powinno być odpowiednio aktywnie zarządzane. (S) • Obecnie najlepszą strategią farmakologiczną postępowania z zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii jest zapewnienie pacjentowi stosowania najniższej skutecznej dawki leku przeciwpsychotycznego. (B) <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I; B. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii II lub ekstrapolowanego zalecenia z dowodów kategorii I; C. bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanej rekomendacji z dowodów kategorii I lub II; D. bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub zaleceniu ekstrapolowanym na dowodach kategorii I, II lub III; S. standard dobrej praktyki</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I. dowody z dużych reprezentatywnych próbek populacji; IIa. dowody z małych, dobrze zaprojektowanych, ale niekoniecznie reprezentatywnych próbek; IIb. dowody z badań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii; III. dowody z badań niereprezentatywnych, opisy przypadków; IV. dowody z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</p>
<p>SIGN 2013 rewizja 2016 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wybrane zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze i pacjenci powinni współpracować, aby dobrać najlepszy lek i najniższą skuteczną dawkę. Należy uwzględnić potencjalne korzyści i możliwe działania niepożądane. (S) • Leczenie przeciwpsychotyczne po pierwszym epizodzie powinno być kontynuowane przez co najmniej dwa tygodnie, chyba że wystąpią istotne problemy z tolerancją leku. Ocena dawki i odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona na wczesnym etapie leczenia. (D) • W przypadku słabej odpowiedzi na lek, przed stwierdzeniem braku skuteczności, należy sprawdzić poziom przestrzegania zaleceń i równoczesnego przyjmowania używek. (D) • W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. (D) • W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie, należy ją ponownie ocenić po 8 tygodniach, chyba że występują znaczne działania niepożądane. (D) • U osób w pierwszym epizodzie schizofrenii, należy stosować minimalną skuteczną dawkę leków przeciwpsychotycznych I lub II generacji. (D) • Po remisji pierwszego epizodu schizofrenii leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi powinno trwać co najmniej 18 miesięcy. (D) <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A. przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT poziomu 1⁺⁺, dowody poziomu 1⁺; B. dowody poziomu 2⁺⁺ oraz ekstrapolowane z badań poziomu 1⁺⁺ lub 1⁺; C. dowody poziomu 2⁺ oraz ekstrapolowane z badań poziomu 2⁺⁺; D. dowody poziomu 3 i 4 oraz ekstrapolowane z badań poziomu 2⁺; S. rekomendowana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym zespołu opracowującego wytyczne</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1⁺⁺ wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego; 1⁺ dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1⁺ metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego; 2⁺⁺ wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>2⁺ dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu oraz wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy;</i> <i>2⁻ badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu oraz znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy;</i> <i>3 opisy przypadków, serie przypadków;</i> <i>4 opinia ekspercka</i>

Skróty: **APA** – American Psychiatric Association; **BAP** – British Association for Psychopharmacology; **ChPL** – charakterystyka produktu leczniczego; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. *randomized clinical trial*); **SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin), tabletki, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- 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 <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.02.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Perphenazin-Neuraxpharm, perphenazin.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm ani substancji czynnej perphenazin.

8. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu Perphenazin-Neuraxpharm we wskazaniu schizofrenia paranoidalna.

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz informacji otrzymanych z MZ.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, których przegląd znajduje się w rozdziale 6. niniejszego opracowania, alternatywnymi technologiami w analizowanym wskazaniu mogą być wszystkie leki przeciwpsychotyczne, zarówno pierwszej, jak i drugiej generacji. Leki są dobierane indywidualnie przez lekarza w porozumieniu z pacjentem, z uwzględnieniem występujących objawów, obecnego stanu zdrowia fizycznego pacjenta oraz możliwych działań niepożądanych leków. Jeżeli dobrany lek jest skuteczny i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie jest zalecane zmienianie dobrze ustalonego leczenia. Jeśli wybrany lek nie jest skuteczny, należy najpierw ustalić, czy pacjent przestrzega zaleceń, ostrożnie zwiększyć dawkę, a dopiero po wyeliminowaniu innych możliwych przyczyn, zmienić lek.

Dr n med. Michał Skalski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii oraz dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, jako aktualnie stosowane technologie wskazują inne leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji.

Dr n med. Michał Skalski podkreśla, że *obecnie stosowane metody leczenia nie zapewniają skuteczności terapeutycznej u wszystkich chorych, a ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą o bardzo szerokim wachlarzu objawów, co wiąże się z bardzo różnorodną symptomatologią obrazów klinicznych, które dodatkowo charakteryzują się dużą osobniczą zmiennością w zakresie reagowania na leczenie i jego tolerancję, wprowadzenie na rynek każdej nowej opcji terapeutycznej zwiększa szansę na skuteczne i bezpieczne leczenie pewnego odsetka chorych.*

Dr n med. Michał Skalski, dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok oraz prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, wskazują, że subpopulacją pacjentów, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii będą pacjenci lekooporni, doświadczający nasilonych działań niepożądanych po innych lekach, źle tolerujący inne leki oraz pacjenci z objawami wytwórczymi.

Prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz oraz dr n med. Michał Skalski podkreślają, że perfenazyna jest znaną i skuteczną substancją leczniczą, która była dostępna w Polsce w postaci doustnej oraz w iniekcjach (lek Trifalon, refundowany do października 2013 r., wycofany z obrotu przez producenta, ze względu na niską opłacalność produkcji).

Zgodnie z informacją przesłaną przez MZ w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu sprowadzane są: Trifluoperazine, Stelazine, Gastrozepin oraz Fluphenazin.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), ze względu na wysokie prawdopodobieństwo, iż wnioskowana interwencja jest najsukuteczniejszym dobranym leczeniem, zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych oraz opiniami ekspertów klinicznych.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 31.01.2022 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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

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

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią.	-
Interwencja	Perfenazyne.	-
Komparatory	Nie ograniczono.	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne/metaanalizy. W przypadku nieodnalezienia opracowań wtórnych założono, że do przeglądu zostaną włączone badania pierwotne, tj.: Randomizowane badania kliniczne; Badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane; Badania kliniczne jednoramienne; Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną; Serie przypadków i opisy przypadków. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach; Badania linii komórkowych; Analizy ekonomiczne; Badania kliniczne I i II fazy; Artykuły poglądowe; Przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły; Listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe; Publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych; Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizami: Baldez 2021, Huhn 2019, Hartling 2012, McDonagh 2020 oraz Tardy 2014. Szczegółowe założenia, cele oraz metodyki opracowań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Cel i metodyka	Włączone badania	Oceniane parametry
<p>Baldez 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Częściowo finansowane przez <i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)</i></p>	<p>Cel opracowania: Celem autorów było porównanie leków przeciwpsychotycznych pod względem wpływu na sprawność poznawczą osób z zaburzeniami psychotycznymi.</p> <p>Metodyka: W opracowaniu przeprowadzono 10 metaanaliz sieciowych dla każdego z analizowanych punktów końcowych. Prosta metaanaliza parami i metaanaliza sieciowa zostały wykonane w programie R (wersja 3.6.1) i JASP (wersja 0.10.2.0). W metaanalizie parami zastosowano metodę odwrotnej wariancji i model efektu losowego. W metaanalizie sieciowej wykorzystano metodę porównania mieszanego z podejściem Bayesa (MTC, ang. <i>mixed-treatment comparison</i>).</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (PubMed), Web of Science, Embase.</p> <p>Rodzaj badań: Do metaanalizy sieciowej włączano randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badania z okresem <i>follow-up</i> równym lub dłuższym 3 tygodnie, w których porównywano dwa lub więcej leki przeciwpsychotyczne względem placebo. Uwzględniano wszystkie typy leków przeciwpsychotycznych. Włączano badania, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 16-65 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią oraz powiązanymi zaburzeniami (zaburzenia schizoafektywne i schizofrenopodobne), zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi lub depresją psychotyczną wg kryteriów DSM III, IV lub V.</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy włączono 54 publikacje zawierające 42 niezależne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania z całkowitą liczbą pacjentów wynoszącą 5 866. 2 z nich dotyczyły perfenazyny (n=211). Łącznie średnia wieku pacjentów wynosiła 37,5 lat, z czego większość stanowili mężczyźni (74,33%). 80,9% pacjentów miało zdiagnozowaną schizofrenię, 12,59% zaburzenia schizoafektywne oraz 6,49% zaburzenia schizofrenopodobne. W badaniach analizowano następujące leki przeciwpsychotyczne: amisulpiryd, klozapinę, haloperidol, luraszodon, olanzapinę, perfenazynę, kwetiapinę, remoksypryd, rysperydon, sertindol, zyprazydon.</p>	<p>Zdolności poznawcze ogółem oraz w następujących domenach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - szybkość przetwarzania (ang. <i>processing speed</i>); - uwaga (ang. <i>attention</i>); - sprawność motoryczna (ang. <i>motor performance</i>); - funkcje wzrokowo-konstrukcyjne (ang. <i>visuoconstruction</i>); - pamięciowe i werbalne uczenie (ang. <i>memory and verbal learning</i>); - wzrokowe uczenie (ang. <i>visual learning</i>); - poznanie społecznie (ang. <i>social cognition</i>); - pamięć operacyjna (ang. <i>working memory</i>); - funkcje wykonawcze (ang. <i>executive function</i>).
<p>Huhn 2019 <u>Źródło finansowania:</u> German Ministry of Education and Research, NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre</p>	<p>Cel opracowania: Celem autorów było porównanie i uszeregowanie leków przeciwpsychotycznych na podstawie informacji pochodzących z randomizowanych badań kontrolowanych.</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy włączono 550 publikacji zawierających 402 badania z całkowitą liczbą pacjentów wynoszącą 53 463. 17 publikacji dotyczyło perfenazyny (z czego 13 zostało opublikowanych przed 1990 r., 4 w latach 1990-1994 i jedna w 2005 r.). Łącznie średnia wieku pacjentów wynosiła 37,4 lat, a większość stanowili mężczyźni (56,02%). W badaniach analizowano łącznie 32 leki przeciwpsychotyczne: amisulpiryd, aripiprazol (ARI), asenapina, brekspiprazol, kariprazyna, klozapina,</p>	<p>- Zmiana ogólnych objawów schizofrenii mierzonych za pomocą skal Positive and Negative Syndrome Scale lub Brief Psychiatric Rating Scale lub jakiegokolwiek innej skali</p>

Badanie	Cel i metodyka	Włączone badania	Oceniane parametry
	<p>Metodyka: W opracowaniu przeprowadzono metaanalizę sieciową łącząc bezpośrednie i pośrednie porównania w hierarchicznym modelu Bayesa</p> <p>Przeszukane bazy: Embase, MEDLINE, PsycINFO, PubMed, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov</p> <p>Rodzaj badań: Do metaanalizy sieciowej włączano randomizowane badania, w których uczestniczyli dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub powiązanymi zaburzeniami (np. zaburzenia schizoafektywne lub schizofrenopodobne). Ponadto uwzględniano badania, w których analizowano skuteczność leków przeciwpsychotycznych II generacji dostępnych w Europie i Stanach Zjednoczonych oraz wybrane leki I generacji (m.in. perfenazyna).</p>	<p>klopentyksol, chlorpromazyna (CHL), flufenazyna, flupentyksol, haloperidol, iloperidon, lewomepromazyna, loksapina, lurazydon, molindon, olanzapina (OLA), paliperidon, penfluridol, perazyna, perfenazyna (PER), pimozyd, kwetiapina (QUE), rysperydon (RIS), sertindol, sulpiryd, tiorydazyna, tiotyksen, trifluoperazyna, zyprazydon (ZIP), zotepina, zuklopentyksol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny - Przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności leczenia - Odsetek odpowiedzi na leczenie - Zmiana objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych - Jakość życia i funkcjonowanie społeczne - Profil bezpieczeństwa
<p>Hartling 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</p>	<p>Cel opracowania: Porównanie stosowania leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (first-generation antipsychotics, FGAs) z lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (second-generation antipsychotics, SGAs) w leczeniu schizofrenii i pokrewnych psychoz u osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzoną z wykorzystaniem modelu efektów losowych w przypadku wystarczającego podobieństwa badań w zakresie ich projektu, włączonej populacji, stosowanych interwencji oraz punktów końcowych.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, International Pharmaceutical Abstracts, CINAHL, ProQuest</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Do przeglądu włączono: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 110 RCT ▪ 2 non-RCT ▪ 2 retrospektywne badania kohortowe - opublikowane między 1974 a 2012 r., obejmujące 22 porównania. - 54% badań to badania wieloośrodkowe - 48% badań przeprowadzono w szpitalach - 42% badań przeprowadzono w Ameryce Płn. - 68% badań finansowanych przez firmy farmaceutyczne - wiek pacjentów – mediana (Me): 37 lat - okres obserwacji – Me: 8 tygodni - 67% badań oceniono jako badania o niejasnym ryzyku błędu (unclear risk of bias), 33% jako badania o wysokim ryzyku błędu <p>Badania dotyczące perfenazyny (PER): do przeglądu włączono 3 RCT oceniające skuteczność PER:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kane 2007 (N=300; okres obserwacji: 6 tyg.) PER (n= 146) vs. ARI (n=154) ▪ Ascher-Svanum 2008 (N=270, okres obs.: 12 mies.) – badanie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) PER (n=48) vs. OLA (n=222) vs. RIS (n=217) vs. inne FGAs (159) ▪ Lieberman 2005 (N=1 460; okres obs.: 18 mies.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Poprawa w zakresie nasilenia objawów - Funkcjonowanie pacjentów - Korzystanie ze świadczeń opieki zdrowotnej - Wskaźnik odpowiedzi, remisji, nawrotów - Adherencja - Jakość życia (HRQoL) - Profil bezpieczeństwa

Badanie	Cel i metodyka	Włączone badania	Oceniane parametry
	<p>Dissertations and Theses—Full Text, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus</p> <p>Dodatkowo: U.S. National Library of Medicine's TOXLINE, the MedEffect Canada Adverse Reaction Database</p> <p>Rodzaj badań: RCT i nierandomizowane badania kliniczne (non-RCT) w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, dodatkowo badania kohortowe z co najmniej 2-letnim okresem obserwacji w zakresie bezpieczeństwa, opublikowane w okresie 01.1950-03.2012, przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 18-64 lata ze schizofrenią lub pokrewnymi psychozami</p>	<p>PER (n=261) vs. OLA (n=336) vs. QUE (n=337) vs. RIS (n=341) vs. ZIP (n=185)</p>	
<p>McDonagh 2020 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services</i></p>	<p>Cel opracowania: przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury porównującego stosowanie w leczeniu schizofrenii poszczególnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (second-generation antipsychotics, SGAs) z sobą nawzajem oraz z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji (first-generation antipsychotics, FGAs).</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny, przeprowadzony zgodnie z wytycznymi AHRQ. Zakres przeglądu oparto na konsultacjach z ekspertami opracowującymi wytyczne American Psychiatric Association. Przeprowadzono metaanalizę w wykorzystaniem modelu efektów losowych metodą DerSimonian-Laird. Aktualizacja przeglądu McDonagh 2017</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycINFO,</p>	<p>Włączone badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGAs vs FGAs <ul style="list-style-type: none"> - przegląd systematyczny (Hartling 2012), do którego włączono 111 RCT (N=118 503) - 5 RCT (N=1 055) - ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 116 RCT (N=69 600) ▪ czas obserwacji – Me: 8 tyg. (1 dzień-4 lata) ▪ wiek – Me: 37 lat ▪ %K: 25-42% ▪ jakość badań: dobra – 0%; umiarkowana – 63%; niska – 37% <p>W większości badań przeprowadzono porównanie haloperidol vs. olanzapina i/lub rysperydon. Badania dotyczące skuteczności PER to badania włączone do przeglądu Hartling 2012 (patrz powyżej)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGAs vs SGAs: <ul style="list-style-type: none"> - przegląd systematyczny, do którego włączono 138 RCT (N=47 189) - 24 RCT (N=6 672) - ogółem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 162 RCT (N=53 861) ▪ czas obserwacji – Me: 12 tyg. (6 tyg.-3 lata) ▪ wiek – Me: 37 lat ▪ %K: 22-77% ▪ jakość badań: dobra – 9%; umiarkowana – 73%; niska – 18% <p>Większość badań dotyczyła starszych SGAs, tj. klozapiny, rysperydonu, kwetiapiny, zyprazydonu i aripiprazolu; w kilku badaniach oceniano nowsze leki, tj. długodziałające SGAs w postaci iniekcji, karyprazyne, breksipiprazol.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Funkcjonowanie pacjentów - Jakość życia - Odpowiedź na leczenie - Poprawa w zakresie nasilenia objawów - Nawroty choroby - Dyskontynuacja leczenia - Śmiertelność i samookaleczenia - Współistnienie cukrzycy, przyrost masy ciała - Częstość występowania AEs

Badanie	Cel i metodyka	Włączone badania	Oceniane parametry
	<p>Rodzaj badań: Przeglądy systematyczne, do których włączano RCT trwające co najmniej 12 tygodni, w których bezpośrednio porównywano SGAs lub SGAs z FGAs w leczeniu pacjentów ze schizofrenią; RCT opublikowane po dacie publikacji włączonych przeglądów systematycznych</p>		
<p>Tardy 2014 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Freistaat Bayern, Bundesministerium für Bildung und Forschung Grant</i></p>	<p>Cel opracowania: Porównanie skuteczności perfenazyny (FGA o silnym działaniu – wysoki potencjał) i FGAs o słabym działaniu (niski potencjał) w leczeniu schizofrenii</p> <p>Metodyka: Przegląd systematyczny z metaanalizą wyników.</p> <p>Przeszukane bazy: Cochrane Schizophrenia Group Trials Register</p> <p>Rodzaj badań: RCT porównujące perfenazynę z FGAs o słabym działaniu przeprowadzone w populacji pacjentów ze schizofrenią lub psychozami schizofrenopodobnymi.</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (N=365):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurland 1961 (N=69; okres obserwacji: 6 tyg.) PER (n=36) vs. chlorpromazyna (CHL, n=33) ▪ Adelson 1962 (N=96; okres obs.: 4 mies.) PER (n=48) vs. CHL (n=48) ▪ Hanlon 1965 (N=158; okres obs.: 4 tyg.) PER (n=53) vs. CHL (n=53) vs. tiorydazyna (n=53) ▪ Shalev 1993 (N=42; okres obs.: 4 tyg.) PER (n=21) vs. lewomepromazyna (n=21) <p>Średnia wieku: 36,1 roku Wszystkie badania przeprowadzono w szpitalach</p>	<p>- Odpowiedź na leczenie - Rezygnacja z udziału w badaniu, profil bezpieczeństwa</p>

9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.3.1. Wyniki analizy skuteczności

Baldez 2021

W publikacji Baldez 2021 przedstawiono wyniki, dla których wykazano istotność statystyczną. Dla perfenazyny były to wyniki dla następujących punktów końcowych dotyczących zdolności poznawczych: pamięciowe i werbalne uczenie się, pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze, poznanie społeczne oraz ogólny wynik zdolności poznawczych. Leki przeciwpsychotyczne zostały uszeregowane metodą SUCRA (pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu). Jest to metoda, która porządkuje terapie według prawdopodobieństwa bycia najlepszą, drugą najlepszą itd. Wartość SUCRA waha się od 1 (100%) do 0, gdzie 1 oznacza, że leczenie jest z pewnością najlepsze, a 0 oznacza, że leczenie jest z pewnością najgorsze.

Pamięciowe i werbalne uczenie się

Metaanaliza dla ww. punktu końcowego uwzględniała 27 badań (z 38 publikacji) z łączną liczbą pacjentów 2 766. W sieci analizowano 11 leków: amisulpiryd, klozapinę, flufenazynę, haloperidol, lurazydon, olanzapinę, perfenazynę, placebo, kwetiapinę, rysperydon i zyprazydon. Metaanaliza sieciowa wykazała, że w przypadku pamięciowego i werbalnego uczenia się, klozapina wypada mniej korzystnie niż amisulpiryd (MD= -0,86, 95% CrI: -1,56; -0,23), olanzapina (MD= -0,35, 95% CrI: -0,74; -0,01), **perfenazyna** (MD=-0,52, 95% CrI: -1,05; -0,02), kwetiapina (MD=-0,44, 95% CrI: -0,9; -0,06), rysperydon (MD=-0,39, 95% CrI: -0,77; -0,04) oraz zyprazydon (MD=-0,35, 95% CrI: -0,7; -0,05).

W rankingu SUCRA amisulpiryd i **perfenazyna** (drugie miejsce w rankingu) były ocenione jako najlepsze, natomiast klozapina i haloperidol jako najgorsze.

Pamięć operacyjna

Metaanaliza dla ww. punktu końcowego uwzględniała 17 badań (z 25 publikacji) z łączną liczbą pacjentów 2 044. W sieci analizowano 10 leków: amisulpiryd, klozapinę, haloperidol, lurazydon, olanzapinę, **perfenazynę**, placebo, kwetiapinę, rysperydon oraz zyprazydon. Metaanaliza sieciowa wykazała, że w przypadku pamięci operacyjnej **perfenazyna** wypada korzystniej niż haloperidol (MD=0,37, 95% CrI: 0,06; 0,67), olanzapina (MD=0,29, 95% CrI: 0,03; 0,54) oraz placebo (MD=0,42, 95% CrI: 0,01; 0,82).

Funkcje wykonawcze

Metaanaliza dla ww. punktu końcowego uwzględniała 36 badań (z 48 publikacji) z łączną liczbą pacjentów 3 261. W sieci analizowano 13 leków: amisulpiryd, klozapinę, flufenazynę, haloperidol, lurazydon, olanzapinę, **perfenazynę**, placebo, kwetiapinę, remoksyryd, rysperydon, sertindol oraz zyprazydon. Metaanaliza sieciowa wykazała, że w przypadku funkcji poznawczych haloperidol wypada mniej korzystnie niż olanzapina (MD=-0,21, 95% CrI: -0,34; -0,08), **perfenazyna** (MD=-0,48, 95% CrI: -0,73; -0,23) oraz rysperydon (MD=-0,20 95% CrI: -0,31; -0,09). Ponadto wykazano, że **perfenazyna** wypada korzystniej niż klozapina (MD=0,4, 95% CrI: 0,12; 0,67), olanzapina (MD=0,26, 95% CrI: 0,03; 0,5), kwetiapina (MD=0,32, 95% CrI: 0,08; 0,59), rysperydon (MD=0,28, 95% CrI: 0,03; 0,51) oraz zyprazydon (MD=0,28, 95% CrI: 0,02; 0,55).

W rankingu SUCRA **perfenazyna** (pierwsze miejsce w rankingu) i sertindol były ocenione jako najlepsze, natomiast remoksyryd i haloperidol jako najgorsze.

Poznanie społeczne

Metaanaliza dla ww. punktu końcowego uwzględniała 6 badań (z 13 publikacji) z łączną liczbą pacjentów 1 385. W sieci analizowano 7 leków: klozapinę, haloperidol, olanzapinę, **perfenazynę**, kwetiapinę, rysperydon oraz zyprazydon. Metaanaliza sieciowa wykazała brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami w zakresie poznania społecznego.

Ogólny wynik zdolności poznawczych

Metaanaliza dla ww. punktu końcowego uwzględniała 22 badania (z 26 publikacji) z łączną liczbą pacjentów 2 360. W sieci analizowano 10 leków: amisulpiryd, klozapinę, haloperidol, lurazydon, olanzapinę, **perfenazynę**, placebo, kwetiapinę, rysperydon oraz zyprazydon. Metaanaliza sieciowa wykazała, że w przypadku ogólnego wyniku zdolności poznawczych haloperidol i klozapina wypadają mniej korzystnie niż lurazydon (odpowiednio MD=-0,51, 95% CrI: -1,04; -0,10 oraz MD=-0,49, 95% CrI: -1,02, -0,08), olanzapina (odpowiednio MD=-0,21, 95% CrI: -0,40; -0,05 oraz MD=-0,41, 95% CrI: -0,74; -0,08), **perfenazyna** (odpowiednio MD=-0,44, 95% CrI: -0,83; -0,06 oraz MD=-0,42, 95% CrI: -0,84; -0,01) oraz zyprazydon (odpowiednio MD=-0,27, 95% CrI: -0,56; -0,04 oraz MD=-0,25, 95% CrI: -0,54; -0,02).

Huhn 2019

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały wyższą skuteczność perfenazyny względem placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- Zmiana ogólnych objawów: SMD (standaryzowana średnia różnica) =-0,56 (95% CrI: -0,75; -0,38);
- Zmiana objawów pozytywnych: SMD=-0,45 (95% CrI: -0,66; -0,24);
- Zmiana objawów negatywnych: SMD=-0,42 (95% CrI: -0,59; -0,25);
- Zmiana objawów depresyjnych: SMD=-0,22 (95% CrI: -0,66; 0,21);
- Przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny: RR=0,79 (95% CrI: 0,68; 0,91).

Jedyna nieistotna statystycznie różnica dotyczy oceny zmiany objawów depresyjnych.

Hartling 2012

Zgonie z wynikami przedstawionymi w przeglądzie stosowanie PER wiąże się z IS krótszym czasem do przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z OLA, nie odnotowano natomiast różnic IS dla porównania z RIS. W zakresie jakości życia (poprawa HRQoL o co najmniej 20%) wynik był IS na niekorzyść pacjentów stosujących PER względem pacjentów stosujących ARI. Nie zaobserwowano IS różnic dla porównań PER z OLA, QUE, RIS i ZIP w zakresie jakości życia mierzonej z wykorzystaniem Quality-of-Life-Scale.

Różnic IS nie zaobserwowano także w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie dla porównania z ARI oraz dla wskaźnika hospitalizacji lub rehospitalizacji oraz odsetka pacjentów posiadających pracę zarobkową dla porównań z OLA, QUE, RIS i ZIP.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PER vs. ARI, OLA, QUE, RIS, ZIP na podstawie Hartling 2012

Punkt końcowy		n/N		MD / RR (95%CI)
		PER	SGA	
Czas do dyskontynuacji leczenia z jakiegokolwiek przyczyny	vs. OLA	48	229	MD=-78,70 (-119,34; -38,06)
	vs. RIS	48	221	MD=-33,40 (-75,18; 8,38)
Wskaźnik odpowiedzi	vs. ARI	36/146	40/154	RR=0,95 (0,64; 1,40)
Wskaźnik hospitalizacji lub rehospitalizacji	vs. OLA	41/261	38/336	RR=1,39 (0,92; 2,09)
	vs. QUE	41/261	68/337	RR=0,78 (0,55; 1,11)
	vs. RIS	41/261	51/341	RR=1,05 (0,72; 1,53)
	vs. ZIP	41/261	33/185	RR=0,88 (0,58; 1,34)
20% poprawa HRQoL	vs. ARI	31/146	55/154	RR=0,59 (0,41; 0,87)
Jakość życia wg QLS	vs. OLA	261	336	MD= 0,00 (-0,16; 0,16)
	vs. QUE	261	337	MD=0,10 (-0,07; 0,27)
	vs. RIS	261	341	MD=-0,07 (-0,24; 0,10)
	vs. ZIP	261	185	MD=-0,07 (-0,27; 0,13)
Pacjenci posiadający pracę zarobkową w poprzednim miesiącu	vs. OLA	19/261	19/336	RR=1,29 (0,70; 2,38)
	vs. QUE	19/261	14/337	RR=1,75 (0,90; 3,43)
	vs. RIS	19/261	18/341	RR=1,38 (0,74; 2,57)
	vs. ZIP	19/261	11/185	RR=1,22 (0,60; 2,51)

Autorzy przeglądu wskazują, że odnalezione dowody były niewystarczające do oceny różnic, między PER a komparatorami w zakresie nasilenia głównych objawów chorobowych wg PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale¹) oraz w zakresie występowania AEs w postaci cukrzycy i zespołu metabolicznego.

McDonagh 2020

W przeglądzie McDonagh 2020 na podstawie włączonego przeglądu Hartling 2012 (patrz powyżej) wskazano na brak istotnych różnic w zakresie funkcjonowania pacjentów ze schizofrenią na podstawie odsetka pacjentów pracujących zarobkowo dla porównania PER z OLA, QUE, RIS i ZIP. Wskazano także, że dowody naukowe nie potwierdzają różnic w zakresie wpływu na jakość życia między FGA a SGA, w tym dla porównania PER z OLA, QUE, RIS i ZIP oraz w zakresie dyskontynuacji leczenia dla porównania PER z ARI, OLA, QUE, RIS i ZIP.

Ponadto autorzy przeglądu wskazali, że większość odnalezionych dowodów przemawia na korzyść starszych SGA, przy czym KLO, OLA i RIS wykazywały wyższą skuteczność dla większej liczby punktów końcowych w porównaniu z pozostałymi SGA. Stosowanie starszych SGA charakteryzuje się skutecznością zbliżoną do haloperidolu, przy niższej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).

Tardy 2014

Nie odnotowano IS różnic między PER a FGA o słabym działaniu (z ang. low-potency; chlorpromazyna, tiorydazyna, lewomepromazyna) w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz rezygnacji z udziału w badaniu: z jakiegokolwiek powodu, z powodu zdarzeń niepożądanych, czy też z powodu braku skuteczności leczenia, zarówno ogółem, jak i w krótkim i średnim okresie.

¹ Skala PANSS – skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 to brak objawu, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie. Oceny wg skali PANSS wykonuje się na podstawie informacji zebranych w krótkim 45-50 min, częściowo strukturalizowanym wywiadzie z rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym (jeśli chory jest hospitalizowany) oraz z samym chorym i porównaniu tych danych ze skalą PANSS. Składa się ona z 18 pozycji ze skali BPRS (z ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*) oraz 12 pozycji ze skali PRS (z ang. *Psychopathology Rating Schedule*). Pogrupowane są one w 3 podskale, oceniające objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną (z ang. *General Psychopathology Scale*). Interpretacja wyniku: zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia. [za: Raport nr OT.4311.2.2018]

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PER vs. FGAs o słabym działaniu (*low-potency*) na podstawie Tardy 2014

Punkt końcowy		Liczba badań	N	PER (%)	FGAs (%)	RR (95%CI)
Odpowiedź na leczenie	ogółem	2	138	58	59	0,97 (0,74; 1,26)
	w krótkim okresie	1	42	71	76	0,94 (0,65; 1,35)
	w średnim okresie	1	96	52	52	1,0 (0,68; 1,47)
Rezygnacja z udziału w badaniu z jakiegokolwiek powodu	ogółem	3	323	30	28	0,78 (0,35; 1,76)
	w krótkim okresie	2	227	45	35	0,98 (0,57; 1,68)
	w średnim okresie	1	96	2	10	0,20 (0,02; 1,65)
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu AEs	ogółem	2	254	3	5	0,65 (0,17; 2,48)
	w krótkim okresie	1	158	4	7	0,57 (0,12; 2,63)
	w średnim okresie	1	96	2	2	1,0 (0,06; 15,53)
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	ogółem	2	254	0	0	0,0 (0,0; 0,0)
	w krótkim okresie	1	158	0	0	0,0 (0,0; 0,0)
	w średnim okresie	1	96	0	0	0,0 (0,0; 0,0)

Autorzy przeglądu wskazują, że odnalezione dowody nie pozwalają na wnioskowanie o wyższej skuteczności PER względem FGAs o słabym działaniu, przy czym zarówno liczba odnalezionych badań jak i ich jakość jest niska, natomiast jakość dowodów dla głównych punktów końcowych waha się od umiarkowanej do bardzo niskiej. W związku z tym w celu określenia różnic wymagane są kolejne RCT.

9.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Baldez 2021

W publikacji nie raportowano wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa.

Huhn 2019

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały mniej korzystny profil bezpieczeństwa perfenazyny względem placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- Stosowanie leków w chorobie Parkinsona: RR=2,64 (95% CrI: 1,32; 3,92);
- Akatyzyja (niepokój ruchowy): RR=4,41 (95% CrI: 0,89; 8,94);
- Sedacja: RR=1,11 (95% CrI: 0,59; 1,69);
- Przynajmniej jeden antycholinergiczny objaw niepożądany: RR=1,32 (95% CrI: 0,58; 2,48).

Zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie akatyzyi oraz istotnie częstsze stosowanie leków w chorobie Parkinsona w grupie stosującej perfenazynę względem placebo. Dla pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

Tardy 2014

Zaobserwowano IS różnicę na korzyść PER względem FGAs o słabej sile działania (*low potency*) w zakresie występowania „ciężkiej toksyczności” oraz IS różnicę na niekorzyść PER w zakresie występowania akatyzyi. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano IS różnic między PER a FGAs o słabej sile działania.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PER vs. FGAs o słabym działaniu (*low-potency*) na podstawie Tardy 2014

Punkt końcowy		Liczba badań	N	PER (%)	FGAs (%)	RR (95%CI)
AEs ogółem (wystąpienie co najmniej 1 AE)		2	165	33	47	0,83 (0,36; 1,95)
Zaburzenia ruchowe	co najmniej 1	1	69	22	0	15,62 (0,94; 260,49)

Punkt końcowy		Liczba badań	N	PER (%)	FGAs (%)	RR (95%CI)
	akatyzyja	2	227	25	22	9,45 (1,69; 52,88)
	akinezyja	1	158	0	1	0,65 (0,03; 15,79)
	dyskinezyja	2	227	9	1,5	3,30 (0,67; 16,37)
Alergia – wysypka		1	69	0	6	0,18 (0,01; 3,69)
Alergia – „ciężka toksyczność” ¹		1	96	42	69	0,61 (0,41; 0,89)
Niedociśnienie (hipotensja)		1	96	2	2	1,0 (0,06; 15,53)
Obrzęk naczynioruchowy		1	69	0	6	0,18 (0,01; 3,69)
Objawy neurologiczne		1	69	22	0	15,62 (0,94; 260,49)
Leukopenia		1	69	0	3	0,31 (0,01; 7,27)
Zgon w ciągu 4 miesięcy		1	96	0	2	0,14 (0,01; 2,69)

¹ Autorzy przeglądu wskazują, że w pierwotnym badaniu pod pojęciem „ciężkiej toksyczności” klasyfikowano wystąpienie różnych ciężkich zdarzeń niepożądanych

9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin) w analizowanych wskazaniach przedstawiono w rozdziale 9.3.2.

W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa leku Perphenazin-Neuraxpharm zawarte w ulotce produktu leczniczego oraz analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

Ulotka leku Perphenazin-Neuraxpharm

Częstotliwość skutków ubocznych została opisana jako: występujące bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), sporadycznie ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$ lub nieznana).

Skóra:

- Sporadycznie:
 - reakcje nadwrażliwości: np. reakcje skórne, przebarwienia skóry w miejscach narażonych na światło, tj. zwiększona światłoczułość, „alergia na słońce”;
 - nadmierne pocenie się.
- Bardzo rzadkie:
 - choroba autoimmunologiczna tkanki łącznej (zespół toczniopodobny).

Układ nerwowy i psychika:

- Jeśli pacjent jest szczególnie wrażliwy lub jeśli dawka jest zbyt wysoka, Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg może powodować fizyczne skutki uboczne, które wyrażają się głównie jako zaburzenia ruchowe (pozapiramidowy zespół motoryczny).
- Na początku leczenia mogą wystąpić:
 - skurcze mięśni (wczesna dyskineza) w obrębie twarzy i ust oraz szyi i ramion, np. kręcz szyi;
 - objawy przypominające chorobę Parkinsona: zaburzona mimika twarzy, krótki chód (hipokineza), sztywność mięśni i drżenie;
 - trudności z zasypianiem.
- Po długotrwałym leczeniu mogą wystąpić:
 - niepokój podczas siedzenia i poruszania się;
 - utrzymujące się zaburzenia ruchowe (dyskinezy późne), np. mimowolne drganie twarzy lub nieprawidłowe ruchy ciała.

- Zmęczenie;
- Niepokój, podniecenie;
- Zawroty głowy, ból głowy;
- Obniżony nastrój, ospałość;
- W połączeniu z lekami przeciwcholinergicznymi mogą wystąpić zespoły majaczeniowe.
- Bardzo rzadkie:
 - Złośliwy zespół neuroleptyczny z występowaniem gorączki, sztywność mięśni, obfite pocenie się i ślinienie, zaburzenia świadomości aż do utraty przytomności (śpiączka).

Narządy zmysłów:

- Często:
 - zaburzenia widzenia, wzrost ciśnienia śródgałkowego (jaskra z wąskim kątem przesączania);
- Bardzo rzadkie:
 - złogi pigmentowe w rogówce i soczewce oka przy długotrwałym leczeniu w dużych dawkach.

Układ pokarmowy/układ moczowy:

- Często:
 - suchość w ustach;
 - zaburzenia pęcherza moczowego i defekacji;
- Sporadycznie:
 - dolegliwości żołądkowo-jelitowe: np. nudności, wymioty;
- Bardzo rzadkie:
 - niedrożność jelit.

Żółć wątrobowa:

- Sporadycznie:
 - zaburzenia czynności wątroby, np. wzrost enzymów wątrobowych, żółtaczką.

Elektrolity, metabolizm, układ hormonalny:

- Często:
 - zaburzenia hormonalne, m.in. mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia zachowań seksualnych;
 - przybranie na wadze;
 - zmiany poziomu cukru we krwi.

Układ sercowo-naczyniowy:

- przyspieszenie bicia serca,
- zaburzenia rytmu serca,
- spadek ciśnienia krwi,
- słaba cyrkulacja.

Krew:

- Przy długotrwałym leczeniu nie można całkowicie wykluczyć zmian obrazu krwi (np. agranulocytozy). Należy natychmiast sprawdzić morfologię krwi pod kątem zmian, zwłaszcza w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji grypowych i bólu gardła. Należy unikać samoleczenia lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi.

Choroby naczyniowe:

- Zakrzepy krwi w żyłach, zwłaszcza nóg (powodując obrzęk, ból i zaczerwienienie nóg), które mogą przemieszczać się krwiobiegiem do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu.

Układ oddechowy:

- obrzęk krtani,
- astma.

URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) w dniu 09.02.2022 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktów leczniczych zawierających perfenazynę. Podczas wyszukiwania użyto hasła: *perphenazin*.

Tabela 11. Zgłoszone działania niepożądane produktów leczniczych zawierających perfenazynę w bazie FAERS (na dzień 09.02.2022 r.)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	1603
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	500
Zaburzenia psychiatryczne	474
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	354
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	293
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	289
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	219
Choroby oczu	211
Zaburzenia serca	167
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	156
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	154
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	153
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	122
Zaburzenia naczyniowe	113
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	110
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	98
Choroby nerek i układu moczowego	78
Zakażenia i zarażenia	62
Zaburzenia układu immunologicznego	24
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	23
Zaburzenia endokrynologiczne	19
Okoliczności społeczne	18
Problemy z produktem	16
Zaburzenia ucha i błędnika	16

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	15
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (1603), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (500) oraz zaburzeń psychiatrycznych (474).

WHO

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess w dniu 09.02.2022 r. odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania produktów leczniczych zawierających perfenazynę. Podczas wyszukiwania użyto hasła: *perphenazin*.

Tabela 12. Zgłoszone działania niepożądane produktów leczniczych zawierających perfenazynę w bazie VigiAccess (na dzień 09.02.2022 r.)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu nerwowego	944
Zaburzenia psychiatryczne	653
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	618
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	391
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	322
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	242
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	197
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	182
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	155
Zaburzenia serca	152
Zaburzenia naczyniowe	149
Choroby oczu	143
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	137
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	131
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	89
Zakażenia i zarażenia	86
Choroby nerek i układu moczowego	70
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	47
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	39
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	38
Okoliczności społeczne	31
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	28
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	22
Zaburzenia endokrynologiczne	21
Zaburzenia układu immunologicznego	18
Zaburzenia ucha i błędnika	17
Problemy z produktem	15

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń układu nerwowego (944), zaburzeń psychiatrycznych (653) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (618).

Baza ADRR

Analicy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem z dnia 29.11.2021 r. (znak: PLD.45340.2499.2021.1.KB), w 2020 roku w ramach importu docelowego sprowadzono 269 opakowań produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm dla 17 pacjentów (średnio niemal 16 opakowań na 1 pacjenta), na łączną kwotę 32 640,46 zł. Koszt 1 opakowania (tabl., 8 mg, opak. 100 tabl.) wynosi 121,34 zł.

W ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu w 2020 roku sprowadzono również inne leki antypsychotyczne I. generacji: Trifluoperazine, Stelazine (trifluoperazine) i Fluphenazin, a także Gastrozepin (pirenzepine) stosowany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm u 1 pacjenta, zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ pismem z dnia 29.11.2021 r. (znak: PLD.45340.2499.2021.1.KB) wynosi ponad 1,9 tys. zł. Zgodnie z danymi NFZ (patrz: rozdz. 3.1) w latach 2019-2020 każdego roku świadczeń finansowanych przez NFZ udzielono ok. 100 tys. pacjentów z rozpoznaniem F20.0 (schizofrenia paranoidalna). Jak wskazuje prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, produkt leczniczy Perphenazin-Neuraxpharm mógłby być stosowany u ok. 5-10% pacjentów ze schizofrenią paranoidalną, tj. u ok. 5 000-10 000 pacjentów korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ.

Należy przy tym zaznaczyć, że do końca października 2013 roku refundacji podlegał produkt leczniczy Trilafon zawierający perfenazynę² – dr n. med. Michał Skalski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, wskazuje, że był on stosowany u ok. 7 000 pacjentów. Zgodnie z komunikatem DGL NFZ w 2012 roku zrefundowano niemal 19 tys. opak. produktu leczniczego Trilafon (tabl. powł., 8 mg., opak. 100 tabl.). Przy założeniu refundacji analogicznej liczby opak. na pacjenta jak w przypadku produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (tj. średnio 15,82 opakowania na 1 pacjenta) liczba pacjentów, u których zrefundowano w 2012 produkt leczniczy Trilafon wynosi 1 193 pacjentów.

Z kolei na potrzeby raportu AOTMiT nr OT.4311.2.2018, dotyczącego oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone), w oparciu o Sprawozdanie z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych³ oraz opinię eksperta przyjęto, że liczba pacjentów z rozpoznaniem F20, których dotyczą wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji może wynosić 56 osób. Przy uwzględnieniu, że schizofrenia paranoidalna stanowi 65% ogółu rozpoznań schizofrenii (zgodnie z opinią dr hab. n. med. Beaty Galińskiej-Skok, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii) oraz przy założeniu, że wszystkie wnioski o refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji pacjentów ze schizofrenią paranoidalną dotyczą produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm, zakładana liczba pacjentów wynosi 36 osób.

Biorąc pod uwagę powyższe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej, przy założeniu refundacji 15,82 opakowania produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm u każdego z pacjentów, koszty po stronie płatnika publicznego mogą wynieść ok. 33 tys. zł, ok. 69 tys. zł, ok. 2,3 mln zł lub ok. 19,2 mln zł rocznie w przypadku refundacji u kolejno 17, 36, 1 200 i 10 000 pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

² Refundacją objęte były 4 prezentacje leku: Trilafon, tabl. powł., 2 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661206; Trilafon, tabl. powł., 4 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661237; Trilafon, tabl. powł., 8 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661206; Trilafon, tabl. powł., 4 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661244; Trilafon Enanthate, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.a 1 ml, EAN: 5909990122516

³ Sprawozdanie z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – druk sejmowy nr 1377:

<http://orka.sejm.gov.pl/Druki8ka.nsf/0/68B09F15ADD23213C12580DF004602FC/%24File/1377.pdf>

Tabela 13. Roczny koszt płatnika publicznego stosowania produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm

Liczba pacjentów	Źródło	Koszt 1 opak. [zł]	Liczba opak. / rok	Roczny koszt NFZ [zł]
1 pacjent	dane MZ przekazane ze zleceniem	121,34	15,82	1 920,03
17 pacjentów	dane MZ przekazane ze zleceniem			32 640,46
36 pacjentów	szacunki na podst. raportu AOTMiT nr OT.4311.2.2018			69 120,97
1 200 pacjentów	szacunki na podst. danych NFZ dot. refundacji w 2012 r. i danych MZ			2 304 032,47
10 000 pacjentów	szacunki na podst. opinii prof. Karakuła-Juchnowicz i danych NFZ za 2020 r.			19 200 270,59

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm byłoby wskazane.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 29.11.2021 r., znak PLD.45340.2499.2021.1.KB (data wpływu do AOTMiT: 29.11.2021 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021, poz. 523, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin), tabletki 8 mg we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna.

Problem zdrowotny

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

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

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne nie są jednoznacznie określone.

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

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

Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na to, że leczenie pacjentów ze schizofrenią należy dobierać indywidualnie, z uwzględnieniem występujących objawów, obecnego stanu zdrowia fizycznego, preferencji pacjenta oraz możliwych działań niepożądanych leków. Żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują określonej kolejności stosowania leków przeciwpsychotycznych – początkowo dobrany lek, w najniższej możliwej dawce terapeutycznej, należy stosować co najmniej 4 tygodnie (o ile nie wystąpią istotne działania niepożądane), prowadząc w tym czasie obserwację działania leku i ewentualnych działań niepożądanych (np. metabolicznych, sercowo-naczyniowych). Razem z leczeniem farmakologicznym zalecane jest stosowanie interwencji psychospołecznych (dobranych odpowiednio do zapotrzebowania chorego, np. psychoterapia, terapia rodzinna, pomoc w pracy). W zależności od indywidualnej oceny można zmienić dawkowanie dotychczas stosowanego leku lub lek, jednak istotne jest ustalenie czy pacjent stosuje się do zaleceń (np. regularność przyjmowania leków).

Alternatywne technologie medyczne

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych (patrz powyżej), opinii ekspertów oraz informacji otrzymanych z MZ.

Dr n med. Michał Skalski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii oraz dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, jako aktualnie stosowane technologie wskazują inne leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji.

Dr n med. Michał Skalski podkreśla, że *obecnie stosowane metody leczenia nie zapewniają skuteczności terapeutycznej u wszystkich chorych, a ze względu na to, że schizofrenia jest chorobą o bardzo szerokim wachlarzu objawów, co wiąże się z bardzo różnorodną symptomatologią obrazów klinicznych, które dodatkowo charakteryzują się dużą osobniczą zmiennością w zakresie reagowania na leczenie i jego tolerancję,*

wprowadzenie na rynek każdej nowej opcji terapeutycznej zwiększa szansę na skuteczne i bezpieczne leczenie pewnego odsetka chorych.

Dr n med. Michał Skalski, dr hab. n. med. Beata Galińska-Skok oraz prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, wskazują, że subpopulacją pacjentów, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii będą pacjenci lekooporni, doświadczający nasilonych działań niepożądanych po innych lekach, źle tolerujący inne leki oraz pacjenci z objawami wytwórczymi.

Prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz oraz dr n med. Michał Skalski podkreślają, że perfenazyna jest znaną i skuteczną substancją leczniczą, która była dostępna w Polsce w postaci doustnej oraz w iniekcjach (lek Trifalon, refundowany do października 2013 r., wycofany z obrotu przez producenta, ze względu na niską opłacalność produkcji).

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano, że komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), ze względu na wysokie prawdopodobieństwo, iż wnioskowana interwencja jest najskuteczniejszym dobranym leczeniem, zgodnie z zaleceniami wytycznych klinicznych oraz opiniami ekspertów klinicznych.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizami: Baldez 2021, Huhn 2019, Hartling 2012, McDonagh 2020 oraz Tardy 2014.

Baldez 2021

Dla perfenazyny wykazano większe korzyści w przypadku ogólnej oceny zdolności poznawczych, funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej oraz pamięciowego i werbalnego uczenia się. W przypadku funkcji wykonawczych perfenazyna wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność względem sześciu leków przeciwpsychotycznych: vs kłozapina (MD=0,4, 95% CrI: 0,12; 0,67), vs olanzapina (MD=0,26, 95% CrI: 0,03; 0,5), vs kwetiapina (MD=0,32, 95% CrI: 0,08; 0,59), vs rysperydon (MD=0,28, 95% CrI: 0,03; 0,51) oraz vs zyprazydon (MD=0,28, 95% CrI: 0,02; 0,55) i została uznana za najlepszą terapię w rankingu SUCRA w zakresie tego punktu końcowego. W publikacji nie odnoszono się do profilu bezpieczeństwa ocenianych terapii.

Huhn 2019

Istotnie statystycznie wyższą skuteczność perfenazyny względem placebo wykazano w przypadku zmiany ogólnych objawów choroby (SMD=-0,56; 95% CrI: -0,75; -0,38), zmiany objawów pozytywnych (SMD=-0,45; 95% CrI: -0,66; -0,24) oraz zmiany objawów negatywnych (SMD=-0,42; 95% CrI: -0,59; -0,25). Wykazano również IS mniejsze ryzyko przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku stosowania perfenazyny względem placebo (RR=0,79; 95% CrI: 0,68; 0,91).

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała IS większe ryzyko wystąpienia akatyzy (RR=4,41; 95% CrI: 0,89; 8,94) oraz konieczności zastosowania leków w chorobie Parkinsona (RR=2,64; 95% CrI: 1,32; 3,92) w przypadku stosowania perfenazyny względem placebo.

Hartling 2012

Zgonie z wynikami przedstawionymi w publikacji stosowanie perfenazyny wiąże się z IS krótszym czasem do przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z olanzapiną (MD=-78,70 (-119,34; -38,06)). W zakresie jakości życia (poprawa HRQoL o co najmniej 20%) IS różnicę na niekorzyść zaobserwowano u pacjentów stosujących perfenazynę względem pacjentów stosujących arypiprazol (RR=0,59 (0,41; 0,87)). W publikacji nie odnoszono się do profilu bezpieczeństwa ocenianych terapii.

McDonagh 2020

W przeglądzie McDonagh 2020 na podstawie włączonego przeglądu Hartling 2012 (włączonego także do niniejszego opracowania) autorzy publikacji wskazali na brak istotnych różnic w zakresie funkcjonowania pacjentów ze schizofrenią na podstawie odsetka pacjentów pracujących zarobkowo dla porównania PER z OLA, QUE, RIS i ZIP. Autorzy wskazali także, że dowody naukowe pochodzące z 1 badania RCT⁴ nie potwierdzają różnic w zakresie wpływu na jakość życia między PER a OLA, QUE, RIS i ZIP, oraz w zakresie dyskontynuacji leczenia dla porównania PER z OLA, QUE, RIS i ZIP. W publikacji nie odnoszono się do profilu bezpieczeństwa ocenianych terapii.

⁴ badanie CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness); publ. Ascher-Svanum 2008 – badanie porównujące FGA (perfenazyna) z SGA (olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon)

Tardy 2014

Nie odnotowano IS różnic między PER a FGA o słabym działaniu (z ang. low-potency) w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz rezygnacji z udziału w badaniu: z jakiegokolwiek powodu, z powodu zdarzeń niepożądanych, czy też z powodu braku skuteczności leczenia, zarówno ogółem, jak i w krótkim i średnim okresie.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że perfenazyne w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji powoduje IS mniejsze ryzyko występowania „ciężkiej toksyczności”⁵ (RR=0,61; 95% CI: 0,41; 0,89) oraz IS większe ryzyko występowania akatyzy (RR=9,45; 95% CI: 1,69; 52,88).

Ograniczenia analizy klinicznej:

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać ograniczenia badań włączanych do przeglądów systematycznych, wskazywane przez autorów, takie jak: niejasny opis randomizacji, niespójność i nieprecyzyjność przedstawionych danych (Tardy 2014, McDonagh 2020), stosunkowo krótki okres obserwacji, różny stopień zaawansowania choroby i objawów u pacjentów włączanych do poszczególnych badań (Hartling 2012, Baldez 2021).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm ani substancji czynnej perphenazin.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia ze zleceniem z dnia 29.11.2021 r. (znak: PLD.45340.2499.2021.1.KB), w 2020 roku w ramach importu docelowego sprowadzono 269 opakowań produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm dla 17 pacjentów (średnio niemal 16 opakowań na 1 pacjenta), na łączną kwotę 32 640,46 zł. Koszt 1 opakowania (tabl., 8 mg, opak. 100 tabl.) wynosi 121,34 zł.

Zgodnie z danymi NFZ (patrz: rozdz. 3.1) w latach 2019-2020 każdego roku świadczeń finansowanych przez NFZ udzielono ok. 100 tys. pacjentów z rozpoznaniem F20.0 (schizofrenia paranoidalna). Jak wskazuje prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, produkt leczniczy Perphenazin-Neuraxpharm mógłby być stosowany u ok. 5-10% pacjentów ze schizofrenią paranoidalną, tj. u ok. 5 000-10 000 pacjentów korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ.

Należy przy tym zaznaczyć, że do końca października 2013 roku refundacji podlegał produkt leczniczy Trilafon zawierający perfenazyne⁶ – dr n. med. Michał Skalski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, wskazuje, że był on stosowany u ok. 7 000 pacjentów. Zgodnie z komunikatem DGL NFZ w 2012 roku zrefundowano niemal 19 tys. opak. produktu leczniczego Trilafon (tabl. powł., 8 mg., opak. 100 tabl.). Przy założeniu refundacji analogicznej liczby opak. na pacjenta jak w przypadku produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm (tj. średnio 15,82 opakowania na 1 pacjenta) liczba pacjentów, u których zrefundowano w 2012 produkt leczniczy Trilafon wynosi 1 193 pacjentów.

Z kolei na potrzeby raportu AOTMiT nr OT.4311.2.2018, dotyczącego oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone), w oparciu o Sprawozdanie z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz opinię eksperta przyjęto, że liczba pacjentów z rozpoznaniem F20, których dotyczą wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji może wynosić 56 osób. Przy uwzględnieniu, że schizofrenia paranoidalna stanowi 65% ogółu rozpoznań schizofrenii (zgodnie z opinią dr hab. n. med. Beaty Galińskiej-Skok, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii) oraz przy założeniu, że wszystkie wnioski o refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji pacjentów ze schizofrenią paranoidalną dotyczą produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm, zakładana liczba pacjentów wynosi 36 osób.

Biorąc pod uwagę powyższe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej, przy założeniu refundacji 15,82 opakowania produktu leczniczego Perphenazin-Neuraxpharm u każdego z pacjentów, koszty po stronie płatnika publicznego mogą wynieść ok. 33 tys. zł, ok. 69 tys. zł, ok. 2,3 mln zł lub ok. 19,2 mln zł rocznie w przypadku refundacji u kolejno 17, 36, 1 200 i 10 000 pacjentów.

⁵ Autorzy przeglądu wskazują, że w pierwotnym badaniu pod pojęciem „ciężkiej toksyczności” klasyfikowano wystąpienie różnych ciężkich zdarzeń niepożądanych

⁶ Refundacją objęte były 4 prezentacje leku: Trilafon, tabl. powł., 2 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661206; Trilafon, tabl. powł., 4 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661237; Trilafon, tabl. powł., 8 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661206; Trilafon, tabl. powł., 4 mg, 100 tabl. (5 blist. po 20 szt.), EAN: 5909990661244; Trilafon Enanthate, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.a 1 ml, EAN: 5909990122516

12. Źródła

Badania wtórne	
Baldez 2021	Baldez, Daniel Prates, et al. "The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials." <i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i> 126 (2021): 265-275.
Huhn 2019	Huhn, Maximilian, et al. "Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis." <i>Focus</i> 18.4 (2020): 443-455.
Hartling 2012	Hartling, Lisa, et al. "Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis." <i>Annals of internal medicine</i> 157.7 (2012): 498-511.
McDonagh 2020	McDonagh, Marian S., et al. "Updating the Comparative Evidence on Second-Generation Antipsychotic Use With Schizophrenia." <i>Psychiatric Research and Clinical Practice</i> 2.2 (2020): 76-87.
Tardy 2014	Tardy, Magdolna, et al. "Perphenazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 10 (2014).
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
APA 2021	The American Psychiatric Association, Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia Third Edition, 2021 https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence 2021. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline. www.nice.org.uk/guidance/cg178
BAP 2019	Barnes TR, Drake R, Paton C, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. <i>J Psychopharmacol</i> . 2020 Jan;34(1):3-78. doi: 10.1177/0269881119889296. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31829775.
SIGN 2013	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk
Pozostałe publikacje	
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/index.html (data dostępu 09.02.2022 r.)
Biała Księga 2011	Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. http://studylibpl.com/doc/602210/bia%C5%82a-ksi%C4%99ga---osoby-choruj%C4%85ce-na-schizofrenie-w-polsce
FEARS	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (data dostępu 09.02.2022 r.)
Kiejna 2014	Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf
Raport nr OT.4311.2.2018	Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację (nr w BIP 12/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5366-12-2018-zlc
Raport nr OT.4330.18.2018	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych (nr w BIP 192/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5747-192-2018-zlc
Ulotka Perphenazin-Neuraxpharm	Perphenazin-Neuraxpharm 8 mg https://www.neuraxpharm.com/de/portfolio/perphenazin-neuraxpharm (data ostatniej aktualizacji ulotki: styczeń 2015 r.)
WHO	WHO Uppsala Monitoring Centre http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 09.02.2022 r.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. produktu Perphenazin-Neuraxpharm w schizofrenii paranoidalnej w bazie Medline (data wyszukiwania: 01.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((perphenazin[Title/Abstract]) OR (Perphenazine[Title/Abstract])) OR (Perfenazine[Title/Abstract])) OR (Trilafon[Title/Abstract])) OR ("Perphenazine"[Mesh]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	36

Tabela 15. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. produktu Perphenazin-Neuraxpharm w schizofrenii paranoidalnej w bazie Embase (data wyszukiwania: 01.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp perphenazine/	8535
2	perphenazine.ab,kf,ti.	2925
3	perphenazin.ab,kf,ti.	15
4	Perfenazine.ab,kf,ti.	23
5	Trilafon.ab,kf,ti.	117
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	9429
7	"systematic review".ab,kf,ti.	565832
8	"systematic overview".ab,kf,ti.	3059
9	metaanalysis.ab,kf,ti.	12637
10	"meta-analysis".ab,kf,ti.	528680
11	"meta analysis".ab,kf,ti.	528680
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	852652
13	6 and 12	211

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań wtórnych dot. produktu Perphenazin-Neuraxpharm w schizofrenii paranoidalnej w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 01.02.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Perphenazine] explode all trees	199
#2	("perphenazine"):ti,ab,kw OR (perphenazin):ti,ab,kw OR (perfenazine):ti,ab,kw OR (trilafon):ti,ab,kw	497
#3	#1 or #2	497
#4	("systematic review"):ti,ab,kw OR ("systematic overview"):ti,ab,kw OR (metaanalysis):ti,ab,kw OR ("meta-analysis"):ti,ab,kw OR ("meta analysis"):ti,ab,kw	26225
#5	#3 and #4	13

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania Perphenazin-Neuraxpharm (perphenazin) w analizowanym wskazaniu

