



Rekomendacja nr 48/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum),
tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate),
ampułki a 0,1 g, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na podobną skuteczność i bezpieczeństwo flufenazyny w leczeniu schizofrenii paranoidalnej do pozostałych leków neuroleptycznych pierwszej generacji. Obecnie w polskiej praktyce klinicznej, w pierwszej kolejności stosuje się leki drugiej generacji, zaś leki pierwszej generacji jedynie w przypadku przeciwwskazań. Na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych jest wiele produktów leczniczych stanowiących alternatywę dla flufenazyny.

Przedmiot wniosku

Flufenazyna jest lekiem niezarejestrowanym w Polsce i nie znajduje się na listach refundacyjnych, może być jednak sprowadzana z zagranicy, jeżeli jej zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, tj. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzanego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (dalej: ustawy o refundacji).

Problem zdrowotny

Schizofrenia określa zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Schizofrenia może wpływać na trudność z: rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz



kontrolowania i panowania nad emocjami. Zespół objawów może indywidualnie różnić się u każdego pacjenta.

Zapadalność na schizofrenię waha się w granicach od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie. Światowe rozpowszechnienie choroby sięga 50 mln pacjentów, z czego 33 mln żyje w krajach rozwijających się. W Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys. Schizofrenia rzadko rozpoczyna się przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, natomiast po wkroczeniu w dorosłość zapadalność gwałtownie rośnie. Choć ogólna zapadalność w obrębie obu płci jest zbliżona, średni wiek rozpoznania wynosi u mężczyzn 15–24 lat, w porównaniu z 25.–34. rokiem życia u kobiet. Wcześniejszy początek wiąże się z gorszą prognozą.

Schizofrenia paranoidalna jest najczęstszym typem schizofrenii. Według ekspertów klinicznych rozpowszechnienie schizofrenii paranoidalnej w Polsce wynosi od 150 do 200 tysięcy chorych. Zapadalność szacowana jest na 41/100 tys.

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 pierwszej oraz drugiej generacji.

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych (depot). Zaleca się je u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, podtrzymującej farmakoterapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Flufenazyna jest lekiem blokującym receptory dopaminergiczne D1 oraz D2. Wykazuje działanie stymulujące w atymicznych formach schizofrenii, także w stanach osłupieniowych różnej etiologii. Wykazuje silne działanie antywytwórcze, antyautystyczne, aktywizujące.

Zarejestrowanymi wskazaniami dla flufenazyny są:

- ostre objawy psychotyczne z urojeniami, omami, zaburzenia myślenia, niespójność myślenia, zaburzenia jaźni;
- zespoły katatoniczne;
- przewlekłe psychozy endogenne (znoszenie objawów i zapobieganie nawrotom);
- pobudzenie psychoruchowe.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami postępowania w leczeniu schizofrenii, kluczową zasadą leczenia jest indywidualny dobór odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, jego stanu zdrowia, potencjalnych działań niepożądanych oraz preferencji chorego. Rozpoczęcie leczenia powinno być poprzedzone wykonaniem odpowiednich testów laboratoryjnych (w zależności od chorób towarzyszących oraz jeśli takie badania są wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego) oraz pomiarem masy ciała pacjenta. U pacjentów z dużym ryzykiem wzrostu masy ciała należy rozważyć haloperidol, arpiprazol lub amisulpiryd.

Leczenie pierwszego epizodu psychotycznego powinno być rozpoczęte podaniem leku doustnego; forma depot nie jest zalecana. Zgodnie z polskimi wytycznymi, lekiem z wyboru powinien być lek II generacji. Jest to uzasadnione ich skutecznością, oraz lepszą tolerancją, co przekłada się na stosowanie się pacjenta do zaleceń. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do stosowania leku II generacji stosuje się klasyczny neuroleptyk. Dawka klasycznych neuroleptyków powinna być najmniejszą skuteczną, zwykle odpowiadającą 300-800 mg chlorpromazyny, stosowaną przez 4-6 tygodni. Należy unikać szybkiej neuroleptyzacji, tzn. należy stopniowo zwiększać dawki leku. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dawki zarejestrowanej. Leczeniem II linii powinien być inny

lek II generacji (amisulpiryd, olanzapina lub risperidon), dobrany przede wszystkim na podstawie potencjalnych działań niepożądanych. Po co najmniej dwóch próbach stosowania leków II generacji zaleca się podanie leku I generacji. Po niepowodzeniu tego leczenia należy podjąć leczenie klozapiną (schizofrenia lekooporna). Wytyczne zalecają, aby leczenie podtrzymujące kontynuować przez minimum kilkanaście miesięcy.

Jako obecną praktykę kliniczną w leczeniu schizofrenii paranoidalnej w Polsce eksperci wskazują haloperidol, olanzapinę, risperidon i zupentiksol w formie tabletek i depot. Najtańszą technologię stanowią klasyczne leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol. Wskazane technologie oceniane są jako równorzędne pod względem skuteczności leczenia.

Zgodne z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r., ze środków publicznych finansowanych jest szereg leków przeciwpsychotycznych, zarówno pierwszej jak i drugiej generacji.

Skuteczność kliniczna

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 6 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia i wykluczenia (Matar 2013, Ozbilien 2012, Bola 2011, Gopal 2011, Fernandez Sanchez 2008, David 2004), w których na podstawie dostępnych RCT opisano dowody skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania flufenazyny w leczeniu schizofrenii. Prace Matar 2013 i Bola 2011 dotyczyły flufenazyny w postaci doustnej, pozostałe - formy depot.

Badanie Matar 2013 porównywało farmakoterapię schizofrenii u dorosłych, doustną flufenazyną z placebo. W badaniu tym, na podstawie wyników 7 RCT, nie uzyskano wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności flufenazyny. W porównaniu do placebo, flufenazyna nie wpływała istotnie statystycznie na stan ogólny pacjentów. W krótkim okresie obserwacji (do 6 tyg.) rzadziej, ale w średnim (9-26 tyg.) częściej, względem placebo, obserwowano brak poprawy lub pogorszenie u pacjentów leczonych flufenazyną (jakość dowodów bardzo niska). Ryzyko nawrotu, w krótkim oraz w długim okresie obserwacji, było większe w grupie otrzymującej placebo niż w grupie flufenazyny, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie, a jakość dowodów odznaczała się bardzo niską jakością. Leczenie flufenazyną wiązało się za to z istotnie statystycznie wyższą częstością, w porównaniu do placebo, pozapiramidowych działań niepożądanych w postaci akatyzi (N = 227, 2 RCT, RR 3,43 CI: 1,23 to 9,56, umiarkowana jakość dowodów) i sztywności (N = 227, 2 RCT, RR 3,54 CI: 1,76 to 7,14, umiarkowana jakość dowodów), a także drżenia, maskowatej twarzy, utraty koordynacji ruchów. Autorzy zaznaczyli jednak, że mimo tych niekorzystnych działań, flufenazyna nadal jest jednym z najczęściej stosowanych i szeroko dostępnych leków stosowanych w schizofrenii, szczególnie ze względu na niskie koszty leczenia.

W pracy Bola 2011 również porównywano doustną flufenazynę z placebo, tym razem stosowaną we wczesnym epizodzie schizofrenii. Na podstawie jednego badania, Cole 1964, stwierdzono, iż, w porównaniu do grupy placebo, pacjenci przyjmujący flufenazynę rzadziej kończyli udział w badaniu przedwcześnie (RR 0,51 CI 0,34 to 0,77, NNT 5 CI 3,23 to 11,11). W zakresie działań niepożądanych po flufenazynie istotnie częściej wystąpiły: senność (RR 4,07 CI 1,12 to 4,54, NNT 3,45 CI 2,44 to 5,88), zaparcia (RR 2,26 CI 1,12 to 4,54, NNT 6,67 CI 3,7 to 33,3), suchość w ustach (RR 3,46 CI 1,22 to 9,83, NNT 7,69 CI 4,35 to 25,0), sztywność mięśni (RR 2,98 CI 1,28 to 6,97, NNT 6,25 CI 3,7 to 20,0), utrata koordynacji ruchów (RR 7,32 CI 1,75 to 30,53, NNT 5,88 CI 3,85 to 12,5), akatyzi – niepokój stóp (RR 3,52 CI 1,04 to 11,90, NNT 10,0 CI 5,26 to 50,0).

Przegląd Cochrane'a David 2004 objął 70 badań RCT, w których oceniano skuteczność długodziałających form flufenazyny (fluphenazine decanoate i enanthate) w leczeniu schizofrenii. W zakresie fluphenazine decanoate, na podstawie 63 badań, stwierdzono, iż, w porównaniu z placebo, fluphenazine decanoate, nie wpływa na redukcję nawrotów choroby w okresie od 6 miesięcy do 1 roku, choć w jednym długookresowym badaniu wykazano istotną przewagę flufenazyny w tym zakresie (n=54, RR: 0,35, CI: 0,2 – 0,6, NNT 2 CI: 2 - 4). Nie stwierdzono przewagi fluphenazine decanoate także w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych w postaci

doustnej (N=419, 6 RCT, RR dla 26-52 tyg. 1,46 CI: 0,8 - 2,8) czy w postaci depot (N=581, 11 RCT, RR dla 26-52 tyg. 0,82 CI: 0,6 – 1,2). Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic, w zakresie nawrotu choroby, między wysokimi a standardowymi dawkami flufenazyny depot, jak i niskimi a standardowymi dawkami. Autorzy wnioskują, że fluphenazine decanoate jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym, nieznacznie korzystniejszym od postaci doustnych w kontekście compliance. Brak jest jednocześnie dowodów na poparcie tezy, że postać depot wiąże się z większą częstością działań niepożądanych niż formy doustne. Uzasadnienia w badaniach nie znajduje też stosowanie wysokich dawek flufenazyny.

W badaniu Gopal 2011, na podstawie 7 badań RCT kontrolowanych placebo, oszacowano parametry NNT, NNH i LHH dla długodziałających postaci haloperidolu, bromperidolu, flufenazyny i paliperidonu, stosowanych w schizofrenii dorosłych, w zapobieganiu nawrotom choroby. NNT było zbliżone dla paliperidonu, flufenazyny i haloperidolu i wyniosło od 3 do 5. Dla konieczności stosowania leków przeciwcholinergicznym, NNH w długim okresie obserwacji wyniosło 30-40 dla paliperidonu vs -5 do 5 dla flufenazyny. W przypadku późnej dyskinezy, częstość występowania w grupie paliperidonu nie różniła się od placebo (NNH= ∞), dla flufenazyny NNH wyniosło 7. Ruchy mimowolne częściej występowały w grupie placebo niż w grupie paliperidonu (NNH od -33 do -28), dla flufenazyny NNH wyniosło 13. LHH, ze względu na dostępność danych, obliczono tylko dla flufenazyny i paliperidonu, dla wybranych parametrów. Paliperidon w tym zestawieniu okazał się korzystniejszy od flufenazyny.

Długodziałające postaci leków przeciwpsychotycznych porównywano także w pracy Fernandez Sanchez 2008. W 3 badaniach, w których porównywano flufenazynę depot z innymi długodziałającymi lekami przeciwpsychotycznymi (pipotiazyna depot i klopentiksol depot), nie stwierdzono istotnych różnic między skutecznością i bezpieczeństwem tych leków.

Publikacja Ozbilen 2012 poświęcona jest częstości występowania objawów antycholinergicznym w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie depot. Do przeglądu włączono 7 badań wtórnych, obejmujących postaci depot dla bromperidolu, flupentiksolu, flufenazyny, fluspirylenu, metylperidolu, pipotiazyny i rysperydonu. W krótkim okresie obserwacji, w zakresie objawów antycholinergicznym, stwierdzano głównie: niewyraźne widzenie, zaparcia i suchość w ustach. Około u 1/4 pacjentów przyjmujących flupentiksol lub flufenazynę wystąpiło niewyraźne widzenie. Ponad 1/3 pacjentów doświadczyła zaparcia po flufenazynie i fluspirylenie, podczas gdy bromperidol, metylperidol, rysperydon i flupentiksol powodowały mniej zaparcia. Suchość w ustach obserwowano u niemal 1/4 przyjmujących flufenazynę i rysperydon oraz u 1/6 przyjmujących fluspirylen. Bromperidol, metylperidol, pipotiazyna zaś nie różniły się zbytnio w tym zakresie od placebo. Dane wskazują również na występowanie ślinotoku, tachykardii i zatrzymania moczu w związku z przyjmowaniem rysperydonu, flufenazyny, bromperidolu i metylperidolu, ale ich częstość była zbliżona do grupy placebo. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, dezorientację.

W średnim okresie obserwacji, istotnie częściej stwierdzano niewyraźne widzenie w przypadku stosowania flufenazyny, podczas gdy dla fluspirylenu i flupentiksolu, częstość ta była zbliżona od placebo. Suchość w ustach, obserwowano porównywalnie często z placebo, w przypadku stosowania: bromperidolu, fluspirylenu i flufenazyny. Dla innych substancji nie raportowano tego działania niepożądanego w uwzględnionych pracach. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, dezorientację i zaparcia.

W długim okresie obserwacji, ponad połowa pacjentów na flupentiksolu i ponad 1/5 na flufenazynie doświadczyła niewyraźnego widzenia. Ponad 1/3 przyjmujących flufenazynę skarżyła się na zaparcia. Suchość w ustach obserwowano u ponad połowy pacjentów otrzymujących flupentiksol lub flufenazynę i u 1/3 na pipotiazynie. Ślinotok, zatrzymanie moczu po flupentiksolu występował z podobną częstością jak po placebo. Jedynie w grupie placebo odnotowano: zatkanie nosa, hipertermię, tachykardię i dezorientację.

Według autorów przeglądu można przypuszczać, iż długodziałające leki przeciwpsychotyczne I generacji nie różnią się zbytnio od II generacji w zakresie częstości występowania objawów

antycholinergicznym. Należy jednak zwrócić uwagę, że leki II generacji reprezentował tylko jeden rysperydon.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie flufenazyny na stronach EMA, FDA czy URPL.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lyogen, jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/10$) są wymieniane objawy neurologiczne, przede wszystkim objawy pozapiramidowe. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: złośliwy zespół neuroleptyczny, zmęczenie i sedacja, ale też niepokój, pobudzenie, senność, depresja, zawroty głowy, bóle głowy, delirium, udar, drgawki, zaburzenia regulacji temperatury ciała (np. hiper-/hipotermia), zaburzenia pamięci i snu, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, odruchowe przyspieszenie rytmu serca (labilność krążenia). Inne działania niepożądane występują rzadko bądź bardzo rzadko.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny efektywności kosztowej dokonano przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono oszacowań w warunkach polskich. Odnaleziono natomiast 1 analizę ekonomiczną dotyczącą farmakologicznego leczenia schizofrenii, przeprowadzoną z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznego. W badaniu Oh 2003 przeprowadzono analizę kosztów efektywności risperidonu w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym z flufenazyną w rocznym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy Oh 2003 sugerują, iż risperidon jest dominujący w stosunku do komparatorów - jego skuteczność jest większa a koszty leczenia mniejsze. QALY uzyskiwane w porównywanych terapiach było zbliżone, jednak koszty leczenia flufenazyną były najwyższe.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak koniecznych danych, zwłaszcza kosztowych, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2012 i połowie 2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 9 zgód na sprowadzenie z Niemiec produktu leczniczego Lyogen tabletki a 1 mg i Lyogen Depot ampułki a 0,1 g. Osiemnaście opakowań Lyogen 1 i pięćdziesiąt ampułek Lyogen Depot zostało zrefundowanych, a łączna wartość zrefundowanych opakowań Lyogen 1 wyniosła ok. 800 PLN netto. Średnia cena za opakowanie postaci doustnej wyniosła około 45 PLN netto.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Żadna z odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia schizofrenii nie odniosła się bezpośrednio do stosowania flufenazyny. Rekomendacje postępowania klinicznego w ocenianym wskazaniu podkreślały potrzebę indywidualnego wyboru leku i sposobu dawkowania ze względu na różny stopień odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne u każdego z pacjentów. W wytycznych zalecano rozpoczęcie leczenia od leków przeciwpsychotycznych II generacji, a dopiero w przypadku nieskutecznego leczenia przynajmniej dwoma lekami z tej grupy zmianę leku na klasyczny I generacji. Stąd flufenazyna jako lek I generacji może stanowić leczenie III linii.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Lyogen ani innych preparatów zawierających flufenazynę.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 3.06.2013 r. (znak: MZ-PLD-460-18536-25/AL/13), w sprawie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum) tabletki a 1 mg i Lyogen Depot (fluphenazine decanoate) ampułki a 0,1 g, we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2004 r. Nr 210, poz. 2135, z późn. zm.) i w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu schizofrenia paranoidalna.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu schizofrenia paranoidalna.
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-06-2013. Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki a 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki a 0,1 g we wskazaniu: schizofrenia paranoidalna. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego.