



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Decaldol (dekanonian haloperydolu)**  
**we wskazaniu: choroby psychiczne lub**  
**upośledzenia umysłowe**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-1/2014

Data ukończenia: 14 kwietnia 2014

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

**Wykaz skrótów**

<p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AOD</b> – (ang. <i>atypical oral drugs</i>) – doustne atypowe leki przeciwpsychotyczne</p> <p><b>APA</b> – (ang. <i>American Psychiatric Association</i>) Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>BDZ</b> – pochodne benzodiazepiny;</p> <p><b>BPRS</b> – (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>) Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej, 18-punktowa</p> <p><b>CADTH</b> – (ang. – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>CDB</b> – cena detaliczna brutto</p> <p><b>CHB</b> – cena hurtowa brutto</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CGI</b> - Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i>)</p> <p><b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>CRD</b> – (ang. – <i>Center for Reviews and Dissemination</i>) Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych</p> <p><b>CZN</b> – cena zbytu netto</p> <p><b>DSM-IV</b> (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>) klasyfikacja zaburzeń psychicznych APA</p> <p><b>EMA</b> – (ang. – <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja ds. Leków</p> <p><b>EPS</b> – (ang. <i>extrapyramidal symptoms</i>) zespół pozapiramidowy (sztywność mięśniowa, bradykineza, drżenie, zaburzenia chodu)</p> <p><b>FDA</b> – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p><b>GRADE</b> - (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń</p> <p><b>HAL-D</b> – dekanonian haloperydolu;</p> <p><b>HAS</b> – (fran. – <i>Haute Autorite de Sante</i>) Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>IM</b> – iniekcje domięśniowe;</p> <p><b>INAHTA</b> – (ang. – <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)</p> <p><b>KN</b> – klasyczny neuroleptyk;</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>LAI-RIS</b> – długodziałający rysperydon</p> <p><b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p><b>LPIG</b> - leki przeciwpsychotyczne I generacji</p> <p><b>LPIIG</b> – leki przeciwpsychotyczne II generacji;</p> <p><b>MADRS</b> – (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>) Skala Depresji Montgomery-Asberg</p> <p><b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>NICE</b> – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>OLA</b> - olanzapina</p> <p><b>PANNS</b> – (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>) skala oceny zespołu pozytywnego i negatywnego</p> <p><b>PICO</b> – (ang. – <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne</p> <p><b>PBAC</b> – (ang. – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych</p> <p><b>PTP</b> – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne</p> <p><b>RIS</b> - rysperydon</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p><b>SIGN</b> – (ang. – <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)</p> <p><b>SMC</b> – (ang. – <i>Scottish Medicines Consortium</i>) Szkockie Konsorcjum Medyczne</p> <p><b>Technologia</b> - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><b>UCZ</b> – urzędowa cena zbytu</p> <p><b>UKU</b> - (<i>Udvalg for Kliniske Undersøgelser</i>) skala oceniająca klinicznie objawy niepożądane</p>
---

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WFSBP** – World Federation of Societies of Biological Psychiatry

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej



**Spis treści**

<b>KARTA NIEJAWNOŚCI.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	13
2.4. Problem zdrowotny.....	18
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	21
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	21
2.5.2. Status rejestracyjny .....	22
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	22
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	44
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	50
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	44
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	57
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	69
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	75
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	75
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	75
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	77
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	78
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	78
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>79</b>

---

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	84
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	84
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	88
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	88
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>90</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>91</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>92</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>93</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	93
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	93
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	93
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>95</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>97</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>98</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>105</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>108</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-20360-1/MG/14  
(31.01.2014 r)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Decaldol (haloperydoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1 ml, kod EAN 5909990077311

Wnioskowane wskazanie: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-   

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne:.....

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną****Wnioskodawca:**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/ 24;  
01-207 Warszawa

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Karolkowa 22/ 24;  
01-207 Warszawa

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Opak. handl.	WLR	Podmiot odpow./ Importer równ.
<b>Decaldol</b>	Haloperidoli decanoas	roztwór do wstrzyknięć	0,05 g/ml	5 amp.a 1ml	-	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Haloperidol</b>	Haloperidolum	krople doustne	2 mg/ml	10 ml (+zakrapl.)	-	GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
<b>Haloperidol</b>	Haloperidolum	tabletki	0,01 g	20 tabl. (fiol.)	-	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Haloperidol UNIA</b>	Haloperidolum	krople doustne, roztwór	2 mg/ml	100 ml	-	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE "UNIA" SPÓŁDZIELNIA PRACY, POLSKA
<b>Haloperidol UNIA</b>	Haloperidolum	krople doustne, roztwór	2 mg/ml	10 ml	+	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE "UNIA" SPÓŁDZIELNIA PRACY, POLSKA
<b>Haloperidol WZF</b>	Haloperidolum	tabletki	1 mg	40 tabl. (blis.)	+	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Haloperidol WZF</b>	Haloperidolum	tabletki	5 mg	30 tabl. (2 blis.po 15 szt.)	+	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Haloperidol WZF</b>	Haloperidolum	roztwór do wstrzyknięć	5 mg/ml	10 amp.a 1ml	-	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
<b>Haloperidol WZF 0,2%</b>	Haloperidolum	krople doustne, roztwór	2 mg/ml	10 ml	+	WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

2.



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 31 stycznia 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31 stycznia 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-20360-1/MG/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 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.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego: Decaldol (dekanonian haloperydolu), roztwór do wstrzykiwań 50 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Wraz z pismem zlecającym przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego: Decaldol® (dekanonian haloperydolu) [redacted]; autorzy: [redacted];
- Analiza efektywności klinicznej dekanonianu haloperydolu (Decaldol®) [redacted]; autorzy: [redacted];
- Analiza ekonomiczna dekanonianu haloperydolu (Decaldol®) w leczeniu [redacted]; autorzy: [redacted];
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia leku Decaldol® (dekanonian haloperydolu) [redacted]; autorzy: [redacted].

Pismem z dnia 12 lutego 2014 r., znak: AOTM-DS-4350-01(2)/AW/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Decaldol (dekanonian haloperydolu) względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388), w którym wskazywano przede wszystkim na niezgodność dostarczonych analiz i złożonego wniosku refundacyjnego pod względem wskazania. We wniosku refundacyjnym określono bardzo szerokie wskazanie: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. W analizach dołączonych przez wnioskodawcę do wniosku refundacyjnego, uwzględniono natomiast bardzo wąskie wskazanie, [redacted]. Pismem z dnia 27 lutego 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20360-2/MG/14 (data wpływu do agencji: 03.03.2014), Minister Zdrowia przekazał informację o wystaniu do wnioskodawcy pisma dot. niespełnienia wymagań minimalnych z prośbą o uzupełnienie wniosku dla preparatu Decaldol (dekanonian haloperydolu). Wnioskodawca w wyznaczonym terminie 14 dni nie uzupełnił analiz, ani nie ustosunkował się do stwierdzonych zastrzeżeń, w związku z czym, Prezes Agencji, pismem z dnia 25 marca 2014 r., znak: AOTM-DS-4350-01(14)/AW/2014, poinformował Ministra Zdrowia, iż, na podstawie zgromadzonych dokumentów, nie będzie w stanie odnieść się w rekomendacji do szerokiego wskazania „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. W odpowiedzi, Minister Zdrowia, pismem z dnia 27 marca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20360-3/MG/14, wyraził opinię, iż postępowanie powinno być prowadzone zgodnie ze wskazaniami określonymi we wniosku.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wskazanie „choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe”, o które wnosi wnioskodawca dla ocenianego leku i które funkcjonuje w ramach wykazu leków refundowanych dla niektórych leków psychiatrycznych, jest nieprecyzyjne i niejednoznaczne. Terminy te pojawiają się m.in. w Ustawie z dn. 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego (Dz.U. z 2011 r. Nr 231, poz. 1375 z późn. zm.), ale nie zostały tam zdefiniowane. W art. 3 podaje się jedynie że: „Ilekroć przepisy niniejszej ustawy stanowią o: osobie z zaburzeniami psychicznymi, odnosi się to do osoby:

- chorej psychicznie (wykazującej zaburzenia psychotyczne),
- upośledzonej umysłowo,
- wykazującej inne zakłócenia czynności psychicznych, które zgodnie ze stanem wiedzy medycznej zaliczane są do zaburzeń psychicznych, a osoba ta wymaga świadczeń zdrowotnych lub innych form pomocy i opieki niezbędnych do życia w środowisku rodzinnym lub społecznym”.

Z tego zapisu można jedynie pośrednio wnioskować, że upośledzenia umysłowe i choroba psychiczna to rodzaje zaburzeń psychicznych, przy czym choroba psychiczna jest powiązana z objawami psychotycznymi. Nadal jednak nie jest jasne, co dokładnie należy pod pojęciem „choroby psychicznej” rozumieć i jak odnieść je do konkretnych rozpoznań wymienianych w klasyfikacjach chorób (DSM-IV, ICD-10), w których pojęcie „choroby psychicznej” w ogóle się nie pojawia.

Generalnie, w literaturze przedmiotu odchodzi się od terminu „choroby psychicznej”: „Ponieważ jego treść ani granice nigdy nie były w sposób poprawny określone, zaczął służyć do maskowania niewiedzy o przyczynach zaburzeń psychicznych. Bywał nadużywany do celów niezgodnych z jego pierwotnym przeznaczeniem, wykorzystywany do „etykietowania” osób, których zachowanie nie mieściło się w akceptowanych dla danej społeczności konwencjach, niekiedy przyczyniał się do społecznego wykluczenia tych osób. Okoliczności te stały się przyczyną zrezygnowania z terminu „choroba psychiczna” we współczesnych systemach diagnostyczno-klasyfikacyjnych zaburzeń psychicznych (DSM-IV, ICD-10).”<sup>1</sup>

Według aktualnej klasyfikacji ICD-10, całą grupę rozpoznań psychiatrycznych określa się mianem „zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania”, które obejmują 10 podgrup:

- F00-F09 Zaburzenia psychiczne organiczne, włącznie z zespołami objawowymi,
- F10-F19 Zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane używaniem środków [substancji] psychoaktywnych,
- F20-F29 Schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii [schizotypowe] i urojeniowe,
- F30-F39 Zaburzenia nastroju [afektywne],
- F40-F48 Zaburzenia nerwicowe, związane ze stresem i pod postacią somatyczną,
- F50-F59 Zespoły behawioralne związane z zaburzeniami fizjologicznymi i czynnikami fizycznymi,
- F60-F69 Zaburzenia osobowości i zachowania dorosłych,
- F70-F79 Upośledzenia umysłowe,
- F80-F89 Zaburzenia rozwoju psychicznego (psychologicznego),
- F90-F98 Zaburzenia zachowania i emocji rozpoczynające się zwykle w dzieciństwie i w wieku młodzieńczym.

W amerykańskiej klasyfikacji DSM-IV również nie mówi się o „chorobie psychicznej”, ale wymienia szereg grup zaburzeń klinicznych:

- Zaburzenia zwykle po raz pierwszy rozpoznawane w wieku niemowlęcym, dziecięcym lub młodzieżowym (w tym: Upośledzenia umysłowe)
- Majaczenie, otępienie oraz zaburzenia amnestyczne i inne poznawcze
- Zaburzenia psychicznie spowodowane stanem ogólnomedycznym niewyspecyfikowane w innym miejscu
- Zaburzenia związane z substancjami
- Schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne
- Zaburzenia nastroju
- Zaburzenia lękowe
- Zaburzenia pod postacią somatyczną (somatoformiczne)
- Zaburzenia pozorowane
- Zaburzenia dysocjacyjne
- Zaburzenia seksualne i tożsamości płciowej
- Zaburzenia odżywiania się
- Zaburzenia snu
- Zaburzenia kontroli impulsu niesklasyfikowane w innym miejscu
- Zaburzenia adaptacyjne
- Zaburzenia osobowości
- Inne stany, które mogą być przedmiotem zainteresowania klinicznego

Zważywszy na poruszone powyżej trudności interpretacyjne, niejasną definicję, można przypuszczać, że wskazanie określone we wniosku dla produktu leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydolu), „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”, obejmuje całą populację leczonych psychiatrycznie.

Jednocześnie, wskazanie uwzględnione w analizach wnioskodawcy, [redacted], w obydwu klasyfikacjach stanowi zaledwie wycinek ([redacted] w ICD-10 [redacted] – w DSM-IV), jedną spośród kilkunastu podgrup rozpoznań. Zgodnie z Białą Księgą<sup>2</sup> wydaną przez Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej w 2011 r., [redacted] jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym, stanowi ok. połowę wszystkich przypadków zaburzeń psychicznych. Konsultant krajowy w dz. psychiatrii, w przesłanej do Agencji opinii,

<sup>1</sup> Pużyński S., Choroba psychiczna – problemy z definicją oraz miejscem w diagnostyce i regulacjach prawnych, Psychiatria Polska, 2007, tom XLI, numer 3, strony 299–308

<sup>2</sup> [http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psyamiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psyamiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf) (dostęp w dniu 24.03.2014)

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

szacuje częstość zaburzeń psychicznych na ok. 800 tys., w tym ok. 600-700 tys. wymaga leczenia przeciwpsychotycznego. Populację cierpiących na [REDAKTOWANE] w Polsce, przy okazji oceny w Agencji produktu leczniczego Invega (paliperidon)<sup>3</sup>, konsultant krajowy ocenił na 300-400 tys., z czego ok. 150 tysięcy jest leczonych psychiatrycznie. Rozpatrywane populacje różnią się więc wielkością kilkukrotnie. Wzięcie zatem pod uwagę tylko tej konkretnej populacji z rozpoznaniem [REDAKTOWANE] lub całej psychiatrycznej stanowi całkowicie odmienne podejście analityczne i inny nakład pracy, zarówno w zakresie analizy klinicznej, ekonomicznej, jak i finansowej.

Należy zauważyć, iż istnieją przesłanki przemawiające za słusznością rozważania wskazań dla haloperydolu w formie depot, w szerszym niż [REDAKTOWANE] kontekście:

- Zgodnie z Farmakologią Goodmana & Gilmana<sup>4</sup>, zastosowanie leków przeciwpsychotycznych, do których należy haloperydol, „nie jest ograniczone do określonej choroby. Leki te są skuteczne w leczeniu ostrych zaburzeń psychotycznych o nieznannej etiologii, w tym manii, ostrych idiopatycznych zaburzeń psychotycznych oraz okresów zaostrzenia schizofrenii. Najlepiej przebadane jest zastosowanie tych leków w ostrej i przewlekłej fazie schizofrenii oraz ostrej manii. Leki przeciwpsychotyczne są również stosowane empirycznie w wielu innych neurosomatycznych lub idiopatycznych zaburzeniach z wyraźnymi objawami psychotycznymi lub znacznym pobudzeniem. [...] objawy będące „celem” działania leków przeciwpsychotycznych, kiedy leki te są szczególnie skuteczne, obejmują: pobudzenie, agresję fizyczną, wrogie nastawienie do ludzi, omamy, ostre urojenia, bezsenność, brak apetytu, zaniedbanie samoopieki, negatywizm, a w niektórych przypadkach wycofanie i odosobnienie.”

Dla samego haloperydolu, niezależnie od jego postaci, w bazie Martindale: The Complete Drug Reference, podaje się takie zastosowania jak: „w różnych psychozach, włącznie ze schizofrenią i manią, w zaburzeniach zachowania, w zespole Gillesa de la Tourette’a i ciężkich tikach, w odpornej na leczenie czkawce, w stanach silnego niepokoju, w tym w sedacji pacjentów na oddziałach intensywnej terapii oraz w opiece paliatywnej. Ze względu na efekt przeciwwymiotny, stosuje się go także w przypadku nudności i wymiotów różnego pochodzenia.”

- W FDA, oryginalny preparat haloperydolu w postaci krótkodziałających iniekcji (HALDOL, firmy JANSSEN PHARMS) został zarejestrowany do stosowania w schizofrenii i zespole Gillesa de la Tourette’a, postać depot (HALDOL, firmy JANSSEN PHARMS) - tylko do stosowania w schizofrenii, u pacjentów wymagających przedłużonej terapii pozajelitowej; jednak generyczne formy długodziałające (HALOPERYDOL DECANOATE, firm: AGILA SPECLTS, BEDFORD, FRESENIUS KABI USA i TEVA PHARMS USA) mają bardziej ogólne wskazanie: „terapia pacjentów wymagających przedłużonego pozajelitowego leczenia przeciwpsychotycznego (np. w przebiegu schizofrenii)” (patrz: Zał. 6).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydolu)<sup>5</sup>, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w sekcji 4.1 Wskazania do stosowania, wymienia: „Długotrwałe leczenie podtrzymujące schizofrenii i innych psychoz (zwłaszcza paranoidalnych), innych zaburzeń zachowania lub zaburzeń psychicznych, w których wskazane jest zastosowanie leku neuroleptycznego”.

Ponadto, w sekcji 4.8. Charakterystyki, dotyczącej bezpieczeństwa, przywołuje się wyniki badań zarówno dla formy depot, jak i krótkodziałającej.

- Bezpośrednie komparatory refundowane dla ocenianego leku ([REDAKTOWANE]) są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.<sup>6</sup>

<sup>3</sup> Stanowisko nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii; [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_5\\_02\\_2009\\_paliperidon\\_Invega.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_5_02_2009_paliperidon_Invega.pdf)

<sup>4</sup> Brunton LL, Lazo JS, Parker KI, Farmakologia Goodmana & Gilmana Tom I i II, Czelej 2004

<sup>5</sup> Data zatwierdzenia 23 maja 2012 r., patrz: Zał. 5

<sup>6</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.14.42); <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

Należy w tym miejscu zaznaczyć, że, ze względu na istotę leczenia podtrzymującego, bardziej odpowiednim komparatorem<sup>7</sup> dla haloperydolu w postaci depot byłby haloperydol krótkodziałający w postaci doustnej (szersze wyjaśnienie, patrz: rozdz. 3.1.2. oraz 5.2.), którego preparaty (Haloperydol UNIA, Haloperydol WZF) również są finansowane ze środków publicznych w szerokim wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

- Eksperti kliniczni, którzy przesłali swoją opinię w sprawie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydolu), 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, w tym konsultant krajowy w dziedzinie psychiatrii, uważają za uzasadnione wiedzą medyczną stosowanie haloperydolu, w tym formy depot, we wskazaniach szerszych niż tylko w [REDACTED], tzn. w leczeniu zaburzeń psychotycznych, a także objawów psychotycznych towarzyszących innym zaburzeniom, np. afektywnym czy organicznym. Eksperti nie wskazują jednak na konkretne dowody naukowe w postaci wysokiej jakości badań klinicznych, potwierdzających słuszność takiego wniosku.

Kontrolne wyszukiwanie systematyczne przeprowadzone w Agencji (w bazach Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library, patrz Zal. 7.), z zastosowaniem czulej strategii określającej tylko ocenianą interwencję (haloperydol w postaci depot) i typ publikacji (tj. badanie kliniczne), nie pozwoliło zidentyfikować badania klinicznego, które dotyczyłoby oceny stosowania haloperydolu o przedłużonym uwalnianiu w populacji innej niż pacjenci ze [REDACTED]. Do podobnych wniosków doszedł wnioskodawca, ograniczając zakres analiz do [REDACTED]. Zważywszy jednak na przytoczone powyżej źródła, które nie rozdzielają, w zakresie wskazań, postaci haloperydolu na krótko- i długodziałającą (tj. depot), istnieje podstawa do uznania, że dowody naukowe na skuteczność haloperydolu krótkodziałającego można wziąć pod uwagę przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa haloperydolu w formie depot. Wnioskodawca jednak nie podjął się takiego zadania. Z przeprowadzonego w Agencji ponownego wyszukiwania w bazach informacji naukowej, tym razem bez ograniczenia do postaci depot, uzyskano wynik kilku tysięcy rekordów dla randomizowanych badań klinicznych. Już pobieżna analiza odnalezionych abstraktów pozwala przypuszczać, że dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa haloperydolu w różnych wskazaniach psychiatrycznych jest bardzo dużo. Z powodu ograniczeń czasowych nie dokonano systematycznej selekcji abstraktów i analizy badań klinicznych. W Zal. 7. zamieszczono strategię i wyniki przeprowadzonych przeszukań. W niniejszej analizie weryfikacyjnej odniesiono się natomiast do dokumentacji dostarczonej przez wnioskodawcę, dotyczącej wskazania „[REDACTED]”. Z powodu zaniechania przedstawienia przez wnioskodawcę kompletu analiz dla innych wskazań, Agencja nie będzie w stanie odnieść się do efektywności klinicznej, opłacalności kosztowej i wpływu na budżet haloperydolu depot w całym wnioskowanym wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

W toku procesu analitycznego, dnia 12 lutego 2014 r. zwrócono się do NFZ (pismem AOTM-DS-4350-1(7)/AW/2014) o udostępnienie danych dotyczących pacjentów leczonych w ramach świadczeń z rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień w 2012 oraz 2013 r. Odpowiedź uzyskano dnia 25 lutego 2014 r. (data wpływu do agencji: 28.02.2014).

Zwrócono się także do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego oraz Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego preparatu ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu. Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 2 na 4 ekspertów poproszonych o opinię.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Jedynie doustna postać haloperydolu była oceniana w chorobie Huntingtona - wydano pozytywną opinię odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL.

<sup>7</sup> Rozdział 2.1.3. Wytucznych oceny technologii medycznych wprowadzonych Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. mówi, iż: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tak zwana istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Spośród technologii alternatywnych przedmiotem oceny Agencji były produkty lecznicze zawierające flufenazyne – lek I generacji oraz sertindol, rysperydon, olanzapina, amisulpryd, aripiprazol, paliperidon i ziprazydon, tj. leki przeciwpsychotyczne II generacji.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Amisulpryd</b>		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 79/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 41/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. w sprawie <u>usunięcia</u> świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian (amisulpridum) - wskazanie schizofrenia”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian – amisulpridum wskazanie: schizofrenia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Amisulpryd jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Solian (amisulpridum) - wskazanie: schizofrenia, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Zalecenia:</u> W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Solian – amisulpridum – wskazanie: schizofrenia”. Prezes przychylił się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż amisulpryd jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale niewyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p> <p>W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.</p>
<b>Aripiprazol</b>		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 81/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 39/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. w sprawie <u>usunięcia</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify – aripiprazolum – wskazanie: schizofrenia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Abilify (aripiprazolum) wskazanie: schizofrenia”, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „abilify- aripiprazolum – wskazanie: schizofrenia”. Prezes przychylił się do</p>

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

<p>świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Abilify (aripiprazolum), wskazanie: schizofrenia”</p>	<p>utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p>	<p>uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż aripiprazol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p> <p>W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów. Prezes Agencji przychylił się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej</p>
<b>Flufenazyna</b>		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p> <p>w sprawie zasadności wydawania zgody na <u>refundację produktu leczniczego Lyogen</u> (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu <u>schizofrenia paranoidalna</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Lyogen (fluphenazini hydrochloridum), tabletki, 1 mg oraz Lyogen Depot (fluphenazine decanoate), ampułki, 0,1 g we wskazaniu schizofrenia paranoidalna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek nie jest bardziej skuteczny, niż inne neuroleptyki pierwszej generacji</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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.</p>
<b>Olanzapina</b>		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/10/2010 z dnia 26 kwietnia 2010 r.</p> <p>w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> leku olanzapina Zolafren® w leczeniu zaburzeń typu schizofrenii, schizotypowych i urojeniowych, jako świadczenia</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne niezakwalifikowanie leku olanzapiny (Zolafren®) w leczeniu zaburzeń typu schizofrenii, schizotypowych i urojeniowych jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W świetle opinii Rady z dnia 30 marca 2009 roku, dotyczącej rozpatrywania przez Radę wniosków o finansowanie ze środków publicznych technologii poza</p>	

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

gwarantowanego	zarejestrowanymi wskazaniami, brak jest dostatecznych dowodów naukowych na skuteczność olanzapiny w grupach pacjentów objętych wnioskiem (tj. zaburzeń typu schizofrenii, schizotypowych i urojeniowych - zaburzeń innych niż schizofrenia).	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010r.</p> <p>w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku ZypAdhera® (olanzapina) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Forma domięśniowa olanzapiny, uznanego i skutecznego leku przeciwpsychotycznego, nie ustępuje formie doustnej w zakresie efektywności klinicznej, posiada zadowalający profil bezpieczeństwa oraz jest wygodniejsza w stosowaniu u niektórych pacjentów, stąd powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednocześnie Rada uważa, że obecny koszt terapii preparatem ZypAdhera® jest zbyt wysoki i zaleca jego obniżenie do poziomu kosztu stosowania formy doustnej.</p>	
<b>Paliperidon</b>		
<p>Stanowisko Rady nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</p> <p>w sprawie finansowania paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii do poziomu kosztów rysperydonu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Paliperidon wykazuje efektywność kliniczną, podobną do innych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Przewagą paliperidonu jest możliwość podawania leku raz na dobę, co może poprawiać stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Dotychczas nie ma danych potwierdzających ten efekt lub jego wpływ na skuteczność leczenia schizofrenii. Ponieważ można przypuszczać, że paliperidon, który jest aktywnym metabolitem rysperydonu, zastąpi w praktyce rysperydon, celowe jest finansowanie paliperidonu ze środków publicznych na takich samych zasadach jak rysperydonu.</p>	

Rysperydon		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 65/2011 z dnia 19 września 2011 r. w zakresie <u>usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (rysperydonum)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (rysperydonum)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe świadczą o zadowalającej skuteczności i bezpieczeństwie rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Problem złej współpracy chorego znacznie utrudnia farmakoterapię schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia z opiniowanym lekiem świadczą o jego przydatności w praktyce klinicznej, ponadto żaden inny lek z grupy neuroleptyków II generacji nie jest obecnie dostępny w formie o przedłużonym uwalnianiu. Koszty finansowania produktu Risperlept Consta Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (rysperydonum)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta® (rysperydonum)”. Brak współpracy pacjenta znacznie utrudnia farmakoterapię chorób psychicznych. Prowadzi też do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego. Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.</p>
Sertindol		
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 04/2007 w sprawie <u>finansowania</u> ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem sertindol (Serdolect).</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Po rozpatrzeniu porównawczej analizy efektywności klinicznej stosowania sertindolu w porównaniu z placebo, haloperydolem oraz resperidonem w leczeniu schizofrenii, analizy efektywności kosztów sertindolu, analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionych przez wnioskodawcę oraz raportu opracowanego przez Agencję Oceny technologii Medycznych Rada</p>	



	<p>Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych leczenia schizofrenii sertindolem (Serdolectem) na poziomie finansowania klasycznych neuroleptyków takich jak np. haloperydol.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Z przeanalizowanych opracowań oraz przeglądu systematycznego Cochrane wynika zbliżona skuteczność haloperydolu i sertindolu w leczeniu schizofrenii. Pod względem działań ubocznych jedne częściej występują przy stosowaniu haloperydolu, inne częściej gdy leczenie prowadzi się sertindolem. Rada uznała, iż istnieją podstawy dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania leczenia schizofrenii sertindolem. Dostępne dane nie przesądzają o jednoznacznej wyższości sertindolu nad haloperydolem i dlatego zdaniem Rady oba leki powinny być objęte wspólnym limitem refundacyjnym.</p>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 80/25/2010 z dnia 29 listopada 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 40/2010 z dnia 29 listopada 2010 r. w sprawie <u>usunięcia</u> świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej sertindol (Serdolect®) wskazanie: schizofrenia, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie aktualnego sposobu i poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „sertindol (Serdolect®) we wskazaniu schizofrenia”. Prezes przychylił się do uzasadnienia stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż sertindol jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji o akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania, potrzebnym w praktyce klinicznej, ale nie wyróżniającym się istotnie na tle innych leków z tej grupy, wobec czego należy utrzymać dotychczasowy sposób finansowania tego leku, podobny do sposobu finansowania innych leków przeciwpsychotycznych II generacji. W dodatkowych uwagach Rada Konsultacyjna w stanowisku zaznaczyła również, że przedstawione dotychczas dowody na efektywność i bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych II generacji uzasadniają ich przydatność w praktyce klinicznej oraz sposób finansowania ze środków publicznych, natomiast nie uzasadniają istotnych różnic w cenach jednostkowych tych preparatów. Prezes Agencji przychylił się do powyższego i podtrzymuje stanowisko Rady Konsultacyjnej.</p>
<p><b>Ziprzyzdon</b></p>		

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/5/2010 z dnia 1 marca 2010r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2010 z dnia 1 marca 2010r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Zeldox (ziprasidonum) – w leczeniu schizofrenii” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego Zeldox (ziprasidonum) – w leczeniu schizofrenii, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie wykazano wyższej skuteczności tego leku względem leków I generacji. Bezpieczeństwo tego leku budzi wątpliwości, gdyż wydłuża on często odstęp QT.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „ziprasidonum (Zeldox®) we wskazaniu schizofrenia”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Finansowanie ze środków publicznych leczenia schizofrenii lekiem ziprazydon (Zeldox®) było przedmiotem rozważań Rady Konsultacyjnej we wrześniu 2007 roku. Po rozpatrzeniu analizy klinicznej i ekonomicznej przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oraz raportu przedstawionego przez Agencję, Rada Konsultacyjna nie rekomendowała finansowania ze środków publicznych leczenia schizofrenii ziprazydonem (Zeldox®) z uwagi na wysoki poziom niezgodności z wytycznymi AOTM przeprowadzania oceny technologii medycznych, przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizy klinicznej i ekonomicznej. Rada uznała, że dostarczone dane prezentują nieakceptowany poziom wiarygodności i brak jest przesłanek dla rekomendowania Ministrowi Zdrowia finansowania ocenianej technologii.</p>
---	--	--

#### 2.4. Problem zdrowotny

[Redacted text block]

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]



## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego – Decaldol

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Decaldol roztwór do wstrzykiwań 50 mg/ml 5 ampułek × 1 ml;  Kod EAN: 5909990077311
Substancja czynna	Dekanonian haloperydolu
Droga podania	Domięśniowo, wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, w duże grupy mięśni, np. w mięsień pośladkowy. Produktu Decaldol nie podawać dożylnie.
Mechanizm działania	Działanie przeciwpsychotyczne haloperydolu jest przede wszystkim związane z blokowaniem receptorów dopaminergicznych. Wykazuje także antagonizm w stosunku do noradrenaliny oraz mniejszy wobec serotoniny.

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	krajowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 12.10.1993 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 13.12.2007 r.
Wnioskowane wskazanie	choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa dla dorosłego pacjenta wynosi 50 mg haloperydolu (co odpowiada 1 ml produktu Decaldol) co 4 tygodnie. W cięższych przypadkach dawkę można zwiększyć o 50 mg haloperydolu co 4 tygodnie, maksymalnie do 300 mg (6 ml). Dawki powyżej 300 mg/miesiąc mogą być szczególnie u pacjentów z ciężkimi objawami lub u osób leczonych dużymi dawkami podtrzymującymi, jednak dane kliniczne są ograniczone. Jeżeli z przyczyn klinicznych preferowane jest podanie leku co 2 tygodnie, wtedy dawkę należy zmniejszyć o połowę. Dawkowanie powinno dostosowywać się indywidualnie do stanu klinicznego pacjenta, powodem jest zróżnicowana odpowiedź pacjenta. Stosowanie preparatu Decaldol u osób starszych zaleca się rozpoczęcie od małych dawek np. 12,5 mg do 25 mg haloperydolu co 4 tygodnie, w razie potrzeby dawkę można zwiększyć.
Wszystkie zarejestrowane wskazania	Długotrwałe leczenie podtrzymujące schizofrenii i innych psychoz (zwłaszcza paranoidalnych), innych zaburzeń zachowania lub zaburzeń psychicznych, w których wskazane jest zastosowanie leku neuroleptycznego.
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na haloperydol lub którąkolwiek substancję pomocniczą np. olej arachidowy - stany śpiączkowe - zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego - choroba Parkinsona - uszkodzenie zwojów podstawy mózgu - haloperydol (tj. inne leki neuroleptyczne) może w rzadkich przypadkach wydłużać odstęp QT stąd stosowanie preparatu przeciwwskazane jest u pacjentów z zaburzeniami serca (np. niedawno przebyty ostry zawał serca, niewyrównana niewydolność serca, arytmie leczone lekami przeciwarrytmicznymi klasy IA i III, wydłużenie odstępu QT <sub>c</sub> , arytmia komorowa, bradykardia, blok serca drugiego II i III stopnia oraz niewyrównana hipokaliemia)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W FDA zarejestrowane są:

- oryginalny preparat dekanonianu haloperydolu - Haldol (JANSSEN PHARMS) – we wskazaniu: terapia pacjentów ze schizofrenią, wymagających przedłużonej pozajelitowej terapii przeciwpsychotycznej;
- 4 generyki dekanonianu haloperydolu HALOPERYDOL DECANOATE (AGILA SPECLTS, BEDFORD, FRESENIUS KABI USA, TEVA PHARMS USA), we wskazaniu: terapia pacjentów, wymagających przedłużonej pozajelitowej terapii przeciwpsychotycznej (np. z powodu przewlekłej schizofrenii).

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach wykazu leków refundowanych, ze środków publicznych finansowane są zarówno leki przeciwpsychotyczne I-ej (chlorpromazinum, chlorprothixenum, flupentixolum, haloperydolum, levomepromazinum, perazinum, sulpiridum, zuclopenthixolum), jak i II-ej generacji (amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, rysperydonum, sertindolum, ziprasidonum). Formy depot występują w przypadku substancji: flupentixolum, zuclopenthixolum oraz olanzapinum i rysperydonum.

Według ekspertów klinicznych, do aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu należą leki przeciwpsychotyczne I i II generacji, także w formie depot. Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeden z ekspertów wskazuje: leki przeciwpsychotyczne w formie depot, np.: flupentyksol i zuklopentyksol, drugi zaś: Trilafon depot (perfenazyna), Clopixol depot (zuklopentyksol) oraz Rispolept Consta. Należy jednak zauważyć, że Trilafon depot nie jest już obecny na rynku polskim<sup>8</sup>, zaś zastąpienie rysperydonu haloperydolem nie byłoby, według eksperta, działaniem racjonalnym, ze względu na ryzyko wystąpienia większych działań niepożądanych.

<sup>8</sup> zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, ogłoszonym w Obwieszczeniu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r.; [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DJM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DJM_MZ/2014/45/akt.pdf) (dostęp w dniu 06.04.2014r.)

Tabela 6. Interwencje farmakologiczne rekomendowane w terapii [redacted]

Organizacja, kraj, rok	Zalecenia
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]



we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<b>Prof. Marek Jarema</b> Konsultant krajowy w dz. psychiatrii [REDACTED]	Leki przeciwpsychotyczne	Inne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu np. zuklopentyksol lub flupentyksol	Inne leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu np. zuklopentyksol lub flupentyksol.	„Nie można określić najskuteczniejszej technologii, ponieważ nie są znane mierniki skuteczności. Każda technologia polegająca na stosowaniu leku przeciwpsychotycznego o przedłużonym działaniu może się okazać skuteczna albo mało skuteczna”.	„Leczenie przeciwpsychotyczne prowadzi się zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta. W przypadku braku skuteczności jednego leku przeciwpsychotycznego zmienia się na inny. W skrajnych przypadkach stosuje się elektrowstrząsy”.

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	<p>- 40% to neuroleptyki I generacji w tym w formie doustnej (30%) lub w formie depot (20%) oraz</p> <p>- 60% to neuroleptyki II generacji w tym w formie doustnej (40%) lub w formie depot (10%)</p>	<p>Ekspert wymienia następujące preparaty jako stosowane wymiennie razem z wnioskowaną technologią:</p> <p>- Trilafon depot* (perfenazyna) oraz Clopixol depot (zuclopentyksol) - w przypadku objawów o nasileniu umiarkowanym</p> <p>- Rispolept Consta – w przypadku działań nasilonych. Jednak zastąpienie przez Decaldol technologii Rispolept Consta obarczone będzie ryzykiem wystąpienia większych działań niepożądanych, dlatego nie wydaje się być rozwiązaniem racjonalnym.</p>	<p>Decaldol jest najtańszym preparatem, stosowany w iniekcjach domięśniowych w dawkach 50-150 mg co 2-3 tygodnie, jednak mogą wystąpić działania niepożądane o charakterze ostrych zespołów pozapiramidowych wymagających monitorowania i zastosowania dodatkowego leczenia.</p>	<p>Decaldol jest skutecznym preparatem. Trudno jest wskazać technologię najskuteczniejszą ponieważ zależy od indywidualnego przypadku.</p>	<p>Aktualny standard postępowania we wnioskowanym wskazaniu, charakteryzującym się częstym brakiem współpracy ze strony pacjenta oraz ze względu na ostre objawy konieczne jest podjęcie szybkiej interwencji farmakologicznej, dlatego też wskazane jest zastosowanie neuroleptyku w formie depot. Do technologii tych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Decaldol (haloperydoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml – silnie działający neuroleptyk</li> <li>- Clopixol depot (zuclopentyksol) - neuroleptyk o zrównoważonym profilu działania</li> <li>- Rispolept Consta (rysperydon)</li> <li>- II generacja, neuroleptyk pozbawiony działań ubocznych</li> <li>- Trilafon depot* (perfenazyna)</li> </ul>
--	---	---	--	--	---

\* brak danego leku w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, marzec 2014.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. Czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w aptece na receptę – I generacja</b>										
Flupentixolum	Fluanxol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 amp. a 1 ml	5909990127214	179.2, Leki przeciwpsychotyczne – flupentyksol do podawania pozajelitowego	10,26	14,42	14,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	ryczałt	3,2
Zuclopenthixolum	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	1 amp. a 1 ml	5909990189212	179.5, Leki przeciwpsychotyczne – zuclopentyksol do podawania pozajelitowego	12,96	17,65	14,19	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	3,46
	Clopixol Depot, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990189229		123,96	141,86	141,86	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	bezpłatny	0,00
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w aptece na receptę – II generacja</b>										
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do	1 fiol. pr. a 0,21g (+1 fiol. roz. 3	5909990686803	179.2, Leki przeciwpsychotyczne – flupentyksol do	583,20	640,17	634,15	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią	ryczałt	9,22

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

	wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	ml)		podawania pozajelitowego				stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol. pr. a 0,3 g (+1 fiol. roz. 3 ml)	5909990686827	178.4, Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania pozajelitowego –	833,14	909,17	905,93		ryczałt	6,44
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol. pr. a 0,405 g (+1 fiol. roz. 3 ml)	5909990686834	postacie o przedłużonym uwalnianiu	1124,74	1223,00	1223,00		ryczałt	4,32
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058029	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	577,80	634,36	634,36		ryczałt	3,20
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg i		5909991058128		433,35	478,89	478,89	ryczałt	3,20	
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg		5909991058227		288,90	323,43	319,26	ryczałt	7,37	

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla dekanonianu haloperidolu w populacji ze [redacted] leczonych podtrzymująco, w analizie wnioskodawcy wskazano [redacted]. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy w świetle zapisów art. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (tj. wybrano refundowane technologie opcjonalne). Zważywszy jednak na Wytyczne, które mówią, iż komparatorem, w pierwszej kolejności, powinien być sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię, wydaje się, że bardziej odpowiednim komparatorem byłby haloperydol w postaci doustnej. Wynika to z istoty leczenia podtrzymującego, przez które rozumie się kontynuację leczenia prowadzonego z sukcesem w ostrej fazie choroby. Poprzez zastosowanie formy depot można uzyskać poprawę dyscypliny przyjmowania leków. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zmiana leku podczas leczenia podtrzymującego jest rzadko zalecana, można ją rozważać jedynie w szczególnych sytuacjach. Podsumowując, w pierwszej kolejności, dekanonian haloperydolu będzie zastępował doustną terapię podtrzymującą haloperydolem, a w dalszej, w mniejszym stopniu, inne leki w postaci depot.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Komparatory wybrano poprawnie [redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jeden opublikowany przegląd systematyczny, [redacted]

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo dekanonianu haloperydolu w populacji psychiatrycznej (wskazanie szersze od uwzględnionego w analizie wnioskodawcy, zbliżone do wnioskowanego), w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim. Przeszukano bazy PubMed, Embase i Cochrane Library. Odnaleziono dodatkowo jeden przegląd systematyczny Bond 2007, który dotyczył skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie depot, w tym dekanonianu haloperidolu, w chorobie dwubiegunowej. Wyniki włączonych badań wtórnych zestawiono w poniższej tabeli.



Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną preparatu Decaldol w podtrzymującym leczeniu oraz chorobie dwubiegunowej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Bond 2007</b></p> <p>[badanie nie uwzględnione w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>grant Janssen-Cilag</u></p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności bezpieczeństwa LPIG i LPIIG w terapii choroby dwubiegunowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1950-2007 w bazie Medline, dodatkowo wyszukiwanie ręczne w referencjach odnalezionych publikacji</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z chorobą dwubiegunową</p> <p><b>Interwencja:</b> długodziałające formy leków antypsychotycznych I i II generacji</p> <p><b>Komparator:</b> nie zdefiniowano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie zdefiniowano (w badaniach oceniających HAL-D uwzględniono: Lowe 1985 – liczba przyjęć do szpitala oraz liczba zaburzeń nastroju; Littlejohn 1994 – liczba tygodni spędzonych w szpitalu rocznie; Lowe and Batchelor 1986 – liczba zaburzeń nastroju).</p> <p><b>Metodyka:</b> włączano publikacje pełnotekstowe badań a także doniesienia konferencyjne z wynikami wstępnymi (m.in. Lowe 1985 - case series; Littlejohn 1994 – badanie retrospektywne na podstawie kart leczenia pacjentów; Lowe and Batchelor 1986 – badanie kliniczne open-label)</p>	<p>Wśród włączonych 8 badań oceniających leki antypsychotyczne I generacji znalazły się 3 badania oceniające HAL-D, w tym:</p> <p>1) Badanie <b>Lowe 1985</b> donosi o 4 przypadkach pacjentów z afektywną chorobą dwubiegunową z szybką zmianą faz (ang. <i>rapid cycling</i>, diagnoza następuje gdy występują co najmniej 4 nawroty depresji, manii, hipomanii lub stanu mieszanego w ciągu roku), z zaleceniami przyjmowania haloperydolu w formie depot. W ciągu 2 lat przed rozpoczęciem terapii HAL-D pacjenci wymagali, oprócz przyjmowania litu oraz doustnych preparatów, 11 przyjęć do szpitala w celu leczenia manii. Natomiast w trakcie 3 lat leczenia HAL-D (100- 400 mg/miesiąc) nie zarejestrowano przyjęć z powodu epizodów manii. U 1 pacjenta zarejestrowano 2 epizody depresji, które leczono ambulatoryjnie lekami przeciwdepresyjnymi. Nie jest jasne czy terapia wspomagająca została zalecona oprócz terapii w formie depot.</p> <p>2) <b>Littlejohn 1994</b> - badanie retrospektywne na podstawie kart 18 pacjentów z chorobą dwubiegunową, trwające 8,2 lata. Wykazano, że średni czas epizodów maniakałnych był u tych pacjentów 6,5 razy dłuższy niż epizodów depresji (przewaga maniakałnego typu choroby). Dawki oraz częstotliwość podawania nie zostały określone. Jednak ilościowy opis stosowania każdego leku depot określony został poprzez średni czas (%) stosowania form depot w trakcie badania: flufenazyna (60% czasu trwania badania), flupentyksol (21%), <b>haloperydol (13%)</b>, pipotiazyna (3%) i zuklopentyksol (2%). Jednocześnie pacjentom podawano lit, karbamazepinę, antydepresanty. Zalecanymi lekami podczas niestosowania leków w formie depot były: lit, antydepresanty oraz doustne leki antypsychotyczneadnych leków. Częstotliwość hospitalizacji zmalała, średnia liczba tygodni spędzonych rocznie w szpitalu przez pacjenta nieprzyjmującego formy depot w porównaniu do leczenia formami depot wyniosła odpowiednio 11,4 do 1,5 tyg./rok (<math>p &lt; 0,001</math>). Zaobserwowano znacząco istotnie zmiany dla poszczególnych epizodów choroby dwubiegunowej tj. mania (9,1 tyg. vs. 1,0, <math>p &lt; 0,001</math>), depresja (1,4 tyg. vs. 0,2 tyg., <math>P &lt; 0,05</math>) oraz dla stanu mieszanego (1,0 tyg. vs. 0 tyg., <math>p &lt; 0,01</math>). Jednak należy podkreślić, że pacjenci podczas okresu otrzymywania terapii non-depot przez &gt; 80% czasu objętego obserwacją nie otrzymywali żadnych preparatów antypsychotycznych, dlatego jest to duże ograniczenia w kierunku istotności otrzymanych wyników.</p> <p>3) <b>Lowe and Batchelor 1986</b> - badanie kliniczne open-label opisujące stosowanie haloperidolu w formie depot (w zakresie 50 – 600 mg/miesiąc) przez 16 pacjentów (12 z chorobą biegunową oraz 4 z afektywną chorobą dwubiegunową z szybką zmianą faz ang. <i>rapid cycling</i>) w okresie 23 miesięcy. Wspomagająco pacjentom podawano lit. Przed rozpoczęciem badania pacjenci otrzymywali haloperydol doustnie, który został zastąpiony później formą depot. Kilku pacjentów przyjmowało inne preparaty depot przed włączeniem do badania. Uzyskano dane dla 8 pacjentów w tym 4 z pow. klaniem choroby (<i>rapid cycling</i>), którzy stosowali się do zaleceń lekarskich. W ciągu 3 lat przed terapią depot pacjenci z szybką zmianą faz choroby dwubiegunowej wymagali <b>16 hospitalizacji</b> z powodu epizodów maniakałnych. Natomiast podczas terapii HAL-D nie zarejestrowano przypadków nawrotu manii w obu subpopulacjach pacjentów. 2 pacjentów doświadczyło epizodów depresji leczonych trójcyklicznymi lekami antydepresyjnymi. Natomiast 4 pacjentów nie ukończyło badania m.in. z powodu depresji (n = 1), bólu w miejscu iniekcji (n = 1), oraz objawów ze strony układu pozapiramidowego (n = 1) Interesujące jest to, że czwarty pacjent, który pominął tylko jedną dawkę HAL-D niedługo po tym był hospitalizowany z powodu epizodów manii. 12 pacjentów przed włączeniem do badania doświadczało zaburzeń ze strony układu pozapiramidowego, dlatego wszyscy którzy zostali włączeni do badania przyjmowali procyklidynę. Zaobserwowano, że podczas badania działania niepożądane tego typu były mniej nasilone: 8 pacjentów, dla których otrzymano kompletne dane, mogło zmniejszyć dawkę procyklidyny, a 2 pacjentów nie wymagało leczenia tym lekiem. 2 pacjentów doświadczyło zaburzeń seksualnych (które były też zarejestrowane przed badaniem) a 3 pacjentów zgłosiło ból w miejscu</p>

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

			<p>iniekcji. Autorów przeglądu wskazują ograniczenia badania: badanie nie zawiera bezpośredniego porównania przebiegu choroby przed i podczas leczenia formą depot. Fakt, że prawie połowa pacjentów w tym badaniu przyjmowała leki przeciwpsychotyczne w formie depot przed właściwym leczeniem HAL-D, może wpływać na ocenę danej terapii.</p> <p><b>Wnioski:</b> Włączone badania sugerują, że formy depot LPIG są skuteczne w zapobieganiu nawrotom epizodów maniакаlnych w trakcie leczenia choroby dwubiegunowej, przede wszystkim u pacjentów głównie z maniакаlnym przebiegiem choroby. Jednakże wyniki kilku badań wskazują, że stosowanie form depot może być związane ze wzrostem długości czasu występowania objawów depresyjnych, u pacjentów głównie z depresyjnym przebiegiem choroby. Analiza korzyści i ryzyka wykazała, że antypsychotyki w formie depot mogą być rozważane do kontroli manii w chorobie dwubiegunowej, u pacjentów z nawrotem choroby w wyniku non-compliance lub niepowodzenia terapii standardowej; należy ich unikać u pacjentów z wysokim ryzykiem depresji, a zwłaszcza skłonnościami samobójczymi.</p>																																												
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1144 831 2157 1420"> <tr> <td data-bbox="1144 831 1480 919">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 831 1800 919">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 831 1980 919">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 831 2157 919">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 919 1480 970">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 919 1800 970">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 919 1980 970">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 919 2157 970">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 970 1480 1021">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 970 1800 1021">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 970 1980 1021">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 970 2157 1021">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1021 1480 1072">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1021 1800 1072">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1021 1980 1072">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1021 2157 1072">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1072 1480 1123">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1072 1800 1123">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1072 1980 1123">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1072 2157 1123">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1123 1480 1174">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1123 1800 1174">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1123 1980 1174">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1123 2157 1174">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1174 1480 1225">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1174 1800 1225">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1174 1980 1225">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1174 2157 1225">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1225 1480 1276">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1225 1800 1276">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1225 1980 1276">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1225 2157 1276">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1276 1480 1327">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1276 1800 1327">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1276 1980 1327">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1276 2157 1327">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1327 1480 1378">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1327 1800 1378">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1327 1980 1378">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1327 2157 1378">[Redacted]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1144 1378 1480 1420">[Redacted]</td> <td data-bbox="1480 1378 1800 1420">[Redacted]</td> <td data-bbox="1800 1378 1980 1420">[Redacted]</td> <td data-bbox="1980 1378 2157 1420">[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																												



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i niezależnych raportów oceny technologii medycznej dotyczących stosowania dekanonianu haloperydolu wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach danych: Medline (PubMed): do 26.11.2013, Embase: do 26.11.2013, Cochrane Library: do 26.11.2013 i Center for Reviews and Dissemination (CRD): do 16.12.2013. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov do 16.12.2013),
- konsultacji z producentem technologii medycznej,
- konsultacji z ekspertem medycznym,

W procesie wyszukiwania zastosowano czułe strategie, definiujące tylko wnioskowaną interwencję, tj. haloperydol w formie depot, bez określenia populacji, komparatorów, punktów końcowych czy typu badań. Selekcję publikacji przeprowadzono dwuetapowo: na podstawie abstraktów oraz na podstawie pełnych tekstów, niezależnie przez dwóch analityków. Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej.

Na wstępnym etapie weryfikacji, analityk Agencji nie stwierdził błędów obniżających czułość zastosowanej strategii. W wyniku przeprowadzonego w dniu 31.03.2014r. wyszukiwania kontrolnego i aktualizacyjnego, z wykorzystaniem uproszczonej strategii, nie odnaleziono dowodów naukowych w postaci badań pierwotnych nie uwzględnionych przez wnioskodawcę, które spełniałyby kryteria włączenia i wykluczenia określone przez wnioskodawcę (Zal. 8). Nie zidentyfikowano także, podobnie jak wnioskodawca, badań klinicznych RCT dotyczących zastosowania dekanonianu haloperydolu w innym niż wskazaniu psychiatrycznym.

Zważywszy jednak na wiedzę z zakresu farmakologii, istnieje podstawa do uznania, że przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa haloperydolu w formie depot można wziąć pod uwagę dowody naukowe na skuteczność haloperydolu krótkodziałającego – zarówno w Farmakologii Goodmana & Gilmana<sup>9</sup>, jak i w bazie Martindale<sup>10</sup>, nie rozdziela się charakterystyki i zastosowań haloperydolu ze względu na postać krótko- lub długodziałającą (tj. depot). Wnioskodawca jednak nie podjął się takiego zadania. Z przeprowadzonego w Agencji ponownego wyszukiwania w bazach informacji naukowej, tym razem bez ograniczenia do postaci depot, uzyskano wynik kilku tysięcy rekordów dla randomizowanych badań klinicznych. Już pobieżna analiza odnalezionych abstraktów pozwala przypuszczać, że dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa haloperydolu w różnych wskazaniach psychiatrycznych jest bardzo dużo. Z powodu ograniczeń czasowych nie dokonano systematycznej selekcji abstraktów i analizy badań klinicznych. W Zal. 7. zamieszczono strategię i wyniki przeprowadzonych przeszukań.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie zdefiniowane kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden, z

<sup>9</sup> Brunton LL, Lazo JS, Parker KI, Farmakologia Goodmana & Gilmana Tom I i II, Czelej 2004

<sup>10</sup>

<https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/login.htm?uri=http%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fmartindale%2Fcurrent%2F>

wymienionych w tabeli poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 11).

Dodatkowo, jako informację uzupełniającą do oceny bezpieczeństwa dekanonianu haloperydolu, włączono badania głównie niższej jakości, nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.

Należy zwrócić uwagę, że zarówno cel analizy jak i kryteria włączenia, zgodne z tym celem, nie odpowiadają wnioskowi refundacyjnemu – są względem niego zawężone.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	[redacted]	Definiowane kryteria włączenia dot. populacji są zgodne z celem analizy klinicznej wnioskodawcy, zostały jednak zawężone względem wniosku refundacyjnego. Wnioskowane wskazanie dla preparatu Decaldol jest znacznie szersze i dotyczy populacji pacjentów z chorobami psychicznymi oraz upośledzaniem umysłowym. Wnioskodawca uzasadnia zawężenie populacji [redacted]. Nie przedstawiono jednak dokumentacji wyszukiwania systematycznego dla szerokiego wskazania i jego wyników. Wyszukiwanie kontrolne Agencji potwierdziło brak badań wysokiej jakości oceniających haloperydol depot w populacji innej niż z rozpoznaniem [redacted].
Interwencja	[redacted]	[redacted]	Należało rozważyć uwzględnienie dowolnej postaci haloperydolu.
Komparatory	[redacted]	[redacted]	Komparatory wybrano poprawnie – [redacted]
Punkty końcowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]

<sup>11</sup> EMA 2012 Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations, in the treatment of schizofrenia; EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1




\* Dla punktów końcowych: zgony oraz rezygnacja z leczenia przeprowadzono analizę zgodnie z ITT, dla pozostałych punktów końcowych nie zachowano reguły ITT.

\*\* odpowiedni poziom dawki został osiągnięty po 12 tyg. leczenia (I oraz II etap), odstępy pomiędzy dawkami były elastyczne; następnie dostosowane dawki pozostały na stałym poziomie podczas dalszej terapii (w większości przypadków).

Obydwa włączone badania były według deklaracji autorów wielośrodkowe, choć liczby ośrodków nie podano

[Redacted text block]

W obydwu włączonych badaniach głównym kryterium kwalifikacji było rozpoznanie [Redacted] wg kryteriów DSM-III.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dawkowanie leków w obydwu badaniach dostosowywano indywidualnie do pacjenta.

W obydwu badaniach dozwolona była terapia towarzysząca w postaci leków uspokajających, nasennych, przeciwparkinsonowskich.

Do oceny punktów końcowych w badaniach zastosowano różne skale: CGI, BPRS i MADRS w badaniu [redacted] oraz CGI i ogólna ocena w badaniu [redacted].

Opis najważniejszych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach z zakresu psychiatrii zamieszczono w Tabeli 13. W Tabeli 14. zestawiono definicje punktów końcowych, metody ich pomiaru w poszczególnych badaniach oraz sposób przedstawienia wyników przez wnioskodawcę.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych psychiatrii

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>BPRS</b> Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )	Skala mierzy objawy pozytywne (tj. zaburzenia postrzegania i myślenia) i emocjonalne oraz ogólną psychopatologię. Skala opracowana w 1962 roku, która ocenia poziom 24 objawów choroby (np. wrogość, podejrzliwość, halucynacje) w 7-stopniowej skali, gdzie: 1-nieobecne, 7-wyjątkowo zaawansowane. Badanie opiera się na 20-30 minutowym wywiadzie z pacjentem prowadzonym przez psychiatrę, psychologa lub inną wyszkoloną osobę i wcześniejszej obserwacji zachowania chorego przez 2-3 dni, jak również opinii rodziny.	[redacted]
<b>CGI</b> Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i> )	Narzędzie opracowane w 1976 roku i wykorzystywane do oceny zaawansowania choroby, zmian stanu zdrowia w czasie oraz skuteczności leczenia (z uwzględnieniem skutków ubocznych). Jest to skala 7-punktowa powszechnie wykorzystywana w klinicznych badaniach psychofarmakologicznych głównie choroby dwubiegunowej, stanów lękowych czy schizofrenii. Skala dzieli się na trzy podskalne: 1. CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression - Severity</i> ) jest 7-punktową skalą (1- normalny, 7- bardzo chory),	-



	<p>na podstawie, której poprzez porównanie stanu wyjściowego pacjenta z obecnym wnioskuje się o zmianie stopnia nasilenia choroby;</p> <p>2. CGI-I (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i>) pozwala ocenić czy i jak znacznie stan pacjenta polepszył się lub pogorszył od stanu wyjściowego (skala 7-stopniowa: 1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże pogorszenie);</p> <p>3. CGI-EI (ang. <i>Clinical Global Impression - Efficacy Index</i>) umożliwia ocenę terapeutycznego efektu zastosowanej terapii. Możliwy minimalny wynik 0 punktów oznacza wyraźną poprawę i brak działań niepożądanych, a maksymalny równy 4 brak poprawy lub pogorszenie oraz wystąpienie działań niepożądanych.</p> <p>Badanie przeprowadzane jest przez psychiatrę lub inną odpowiednio przeszkoloną osobę. Po wywiadzie klinicznym, wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 5 minut. Ocenianym punktem końcowym było nasilenie choroby w skali CGI – średniej różnicy w liczbie punktów po zakończeniu badania oraz średniej zmiany liczby punktów w skali CGI podczas leczenia, w stosunku do wartości wyjściowej (wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu pacjenta)</p>	
<p><b>MADRS</b> Skala Depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>)</p>	<p>Skala opracowana w 1979 roku służąca do analizy nasilenia objawów depresji (np. zmian apetytu, komfortu snu czy zdolności koncentracji), Z powodu dużej wrażliwości na efekty leczenia może służyć także do oceny działania leków antydepresyjnych.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 10 obszarów (smutek obserwowany przez badającego, uczucie smutku zgłaszane przez pacjenta, poczucie napięcia wewnętrznego, skrócenie snu, zmniejszenie apetytu, trudności z koncentracją, znużenie, niemożność przeżywania uczuć, pesymistyczne myśli oraz myśli samobójcze) ocenianych w skali od 0 do 6.</p> <p>Punktacja oznacza nasilenie objawów depresji: <b>0-11</b> sugeruje brak zaburzeń depresyjnych; <b>12-19</b> łagodną depresję; <b>20-28</b> depresję o umiarkowanym nasileniu; <b>29-43</b> ciężką; <b>44-60</b> bardzo ciężką depresję.</p>	<p>Dany punkt końcowy jest oceniany jako średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu badania a wartością wyjściową, została przedstawiona opisowo</p>
<p><b>CPRS</b> - ocena objawów psychopatologicznych</p>	<p>Skala ocenia nasilenie objawów psychopatologicznych w obrębie 65 pozycji ocenianych w skali od 0 do 3.</p> <p>Wartość 0 - brak objawu, natomiast wartość 3 - świadczy o maksymalnym nasileniu objawu. Średnia końcowa liczba punktów w skali CPRS oraz różnica średnich końcowych dla poszczególnych grup pacjentów pozwala ocenić nasilenie/ustąpienie objawów psychopatologicznych.</p>	<p>-</p>
<p><b>skala PANSS</b> (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>) - skala oceny zespołu pozytywnego i negatywnego</p>	<p>Nazwa skali odwołuje się do 2 typów objawów towarzyszących schizofrenii, zdefiniowanych przez APA, objawów pozytywnych oraz negatywnych. Polega na przeprowadzeniu relatywnie zwięzłego wywiadu lekarskiego trwającego około 45- 50 min. 30-punktowa skala oceniająca obecność lub stopień nasilenia 30 objawów w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 objawów pozytywnych;</li> <li>- 7 objawów negatywnych;</li> <li>- 16 objawów ogólnych objawów psychopatologicznych.</li> </ul> <p>Każdy objaw oceniany jest w skali 1-7 punktów. Całkowity wynik skali może się w związku z tym mieścić w zakresie 30-210 punktów. Wyniki pytań są często podawane oddzielnie dla objawów pozytywnych oraz negatywnych,</p>	<p>Nie odnaleziono badań wykorzystujących skalę PANSS. Przynajmniej 30% redukcja całkowitego wyniku PANSS od wartości wyjściowej uznawana jest za klinicznie istotną odpowiedź i może być uznawana za definicję chorego odpowiadającego na leczenie (<i>EMA 2012</i>).</p>

<p>Kliniczna ocena działań niepożądanych wg <b>UKU</b> (Udvalg for Kliniske Undersøgelser)</p>	<p>Skala pozwalająca na ocenę stopnia nasilenia działań niepożądanych w obszarze 4 kategorii ich wpływu na codzienne funkcjonowanie pacjentów: - objawy psychiczne tj. senność, sedacja, depresja, trudności z koncentracją; - objawy neurologiczne (dystonia, drżenie lub akatyzja); - objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego tj. ślinotok, nudności, wymioty czy biegunka; - inne objawy – wysypka, zmiana masy ciała czy ból głowy. Nasilenie działania niepożądanego jest klasyfikowane w 4 stopniowej skali, gdzie 0 – brak lub niepewny objaw a 4 – poważne działanie niepożądane.</p>	<p>-</p>
<p>Objawy pozapiramidowe w skali <b>SAS</b> (ang. Simpson-Angus Scale)</p>	<p>Skala SAS to 10 elementowa skala służąca ocenie występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami. Podzielona jest na 10 obszarów (m.in. chód pacjenta, sztywność ramion lub nadgarstków) ocenianych w skali od 0 (brak objawu) do 4 (najwyższe nasilenie objawu)</p>	<p>-</p>

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Punkt końcowy	Badanie	
	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Obydwa badania były kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Badania uzyskały 4 punkty w skali Jadad. Uzyskanie niższej oceny w skali Jadad wynika z braku opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

Nie oceniono jakości badań obserwacyjnych użytych do analizy bezpieczeństwa, których metodykę opisano bardzo pobieżnie.

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

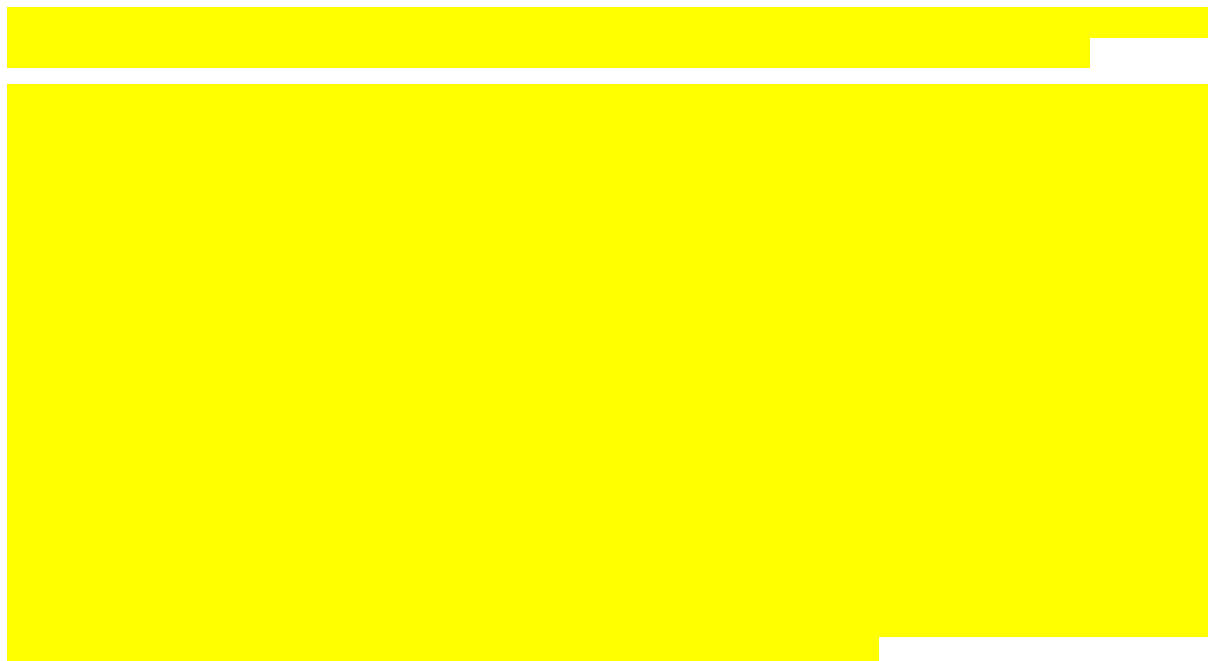
[Redacted text block]

#### Ograniczenia zidentyfikowane dodatkowo przez analityka AOTM:

- metodyka badań opisana w publikacjach bardzo słabo – brak określenia hipotezy badawczej, założeń statystycznych badania;
- część wyników skuteczności w obydwu badaniach zaprezentowana jedynie w formie wykresu, które nie pozwalają na precyzyjny odczyt wartości;
- czas obserwacji w badaniach był stosunkowo krótki, wahał się od 9 do 12 m-cy, i nie był wystarczający do oceny zwłaszcza bezpieczeństwa stosowania leku antypsychotycznego, niejednokrotnie podawanego latami;

- pacjentom dodatkowo podawano inne krótkookresowe terapie wspomagające (leki antycholinergiczne, benzodiazepiny czy leki przeciwdepresyjne), które mogły wpływać na ostateczne wyniki uzyskiwane przez pacjentów;
- utrata pacjentów była stosunkowo duża (12,5 i 18,75%), zwłaszcza w kontekście małej liczby pacjentów włączonych do badań;

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy



#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:



### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa haloperidolu depot (Decaldol) podawanego domięśniowo

W ramach procesu analitycznego w Agencji dokonano sprawdzenia poprawności ekstrakcji wyników z włączonych badań oraz oszacowań otrzymanych parametrów. Poprawność obliczeń sprawdzono



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**W związku z tym, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### **Skuteczność praktyczna**

W ramach oceny skuteczności praktycznej zdecydowano o włączeniu odnalezionego polskiego badania *Morasiewicz 1995*, które było małą jednoramienną próbą kliniczną na 30 pacjentach, oceniającą przydatność Decaldolu (dekanonian haloperydolu) w leczeniu schizofrenii. Czas obserwacji wynosił 26 tygodni.

Utrata pacjentów z okresu obserwacji była bardzo duża – 19/30 pacjentów przerwało leczenie z powodu:

- pogorszenia stanu klinicznego) – N=6,
- działań niepożądanych (bez pogorszenia stanu klinicznego) – N=5,
- działań niepożądanych (z pogorszeniem stanu klinicznego) – N=2,
- przyczyny pozamedyczne – N=6.

Analiza wykazała, że osoby te miały większe nasilenie zaburzeń psychicznych w początkowym okresie badania (w skali CGI) w porównaniu do osób, które badanie ukończyły.

Do badania włączano pacjentów z różnymi postaciami schizofrenii, niezależnie od rzutów choroby, w wieku 18 - 70 lat, wymagających leczenia haloperydołem. Wykluczono pacjentów z organicznym

uszkodzeniem OUN, uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, pacjentki w ciąży, pacjentów ze schorzeniami układu krążenia, oddechowego, krwiotwórczego, nerek i wątroby. 90% pacjentów włączonych cierpiało na schizofrenię paranoidalną, u pozostałych stwierdzono schizofrenię przewlekłą lub psychoafektywną. Długość choroby wahała się od 0,5 do 20 lat, średnio wynosiła 8,5 roku. 40% pacjentów miała za sobą >6 hospitalizacji, pacjenci stosowali od 1 do >6 różnych neuroleptyków.

Po 7-10-dniowym okresie *wash-out* po stosowaniu doustnej postaci haloperydolu, podawano pacjentom Decaldol w dawce 50 (jeśli dawka dobową HAL doustnego nie przekraczała 10 mg) lub 100 mg (jeśli dawka dobową HAL doustnego przekraczała 10 mg). Zakładano podawanie co 3 tygodnie. Ostatecznie, średnia dawka jednorazowa wyniosła 77,0 mg, a odstęp czasowy pomiędzy iniekcjami 17,8 dnia.

Skuteczność leczenia oceniano przy pomocy skal PBRs (w 0, 1, 2, 3, 4, 7, 10, 13, 17, 20, 23 i 26 tygodniu obserwacji) oraz CGI (po 26 tygodniach obserwacji).

Istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawa ogólnej punktacji nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą skali BPRS pojawiła się w 4 tygodniu leczenia i utrzymywała się do końca badania. W rozbiu na poszczególne objawy, tj. wytwórcze, ubytkowe oraz depresyjne wyniki także są istotne statystycznie, od 7-10 tygodnia, przedstawiono je w tabeli 17. Najsilniejszy efekt terapeutyczny Decaldol wykazał w zakresie objawów wytwórczych, słabiej działał na ubytkowe. Najmniej wyraźną poprawę stwierdzono w grupie objawów depresyjnych.

Tabela 17. Wpływ Decaldolu na objawy psychotyczne wg skali BPRS – wartości średnie

Punkt końcowy	Tydzień											
	0	1	2	3	4	7	10	13	17	20	23	26
Objawy wytwórcze*	20,60	18,77	17,07	15,29	14,00	10,55	<b>6,63</b>	<b>3,75</b>	<b>3,73</b>	<b>1,17</b>	<b>1,33</b>	<b>1,18</b>
Objawy ubytkowe**	13,37	12,57	11,75	10,33	9,42	<b>7,77</b>	<b>6,06</b>	<b>3,08</b>	<b>4,09</b>	<b>2,75</b>	<b>2,42</b>	<b>2,45</b>
Objawy depresyjne***	5,23	5,20	4,04	4,04	3,23	3,09	<b>2,56</b>	<b>2,33</b>	<b>1,82</b>	<b>1,75</b>	<b>1,67</b>	<b>0,91</b>

\*  $p < 0,05$  w 10 tyg. leczenia w stosunku do 1 tyg. leczenia, utrzymywała się do końca badania; \*\*  $p < 0,05$  w 7 tyg. leczenia w stosunku do 1 tyg. leczenia, utrzymywała się do końca badania; \*\*\*  $p < 0,05$  w 10 tyg. leczenia w stosunku do 1 tyg. leczenia, utrzymywała się do końca badania.

W skali CGI, poprawę stanu psychicznego obserwowano u 20 osób (66,6%), natomiast pogorszenie nastąpiło u 8 osób (26,6%). Brak zmiany stanu psychicznego obserwowano u 2 osób (6,6%). Po dokładnym przeanalizowaniu charakterystyki grup osób należących do poszczególnych grup w zależności od odpowiedzi na Decaldol zaobserwowano, że z powodu pogorszenia lub braku poprawy częściej nie kończyły badania osoby młodsze wiekiem ( $p < 0,05$ ), o dłuższym przebiegu choroby (brak istotności) oraz o większym początkowym nasileniu objawów ocenianym w skali CGI ( $p < 0,05$ ).

Tabela 18. Wyniki skuteczności Decaldolu wg skali CGI

Stan pacjenta przed leczeniem	Liczba pacjentów (%)	Stan pacjenta po zakończeniu wstrzyknięć	Liczba pacjentów (%)
Niewielkie odchylenia od normy	-	Pełna poprawa	6 (20,0)
Pogranicze zaburzeń psychicznych	-	Znaczna poprawa	7 (23,3)
Niewielkie nasilenie zaburzeń psychicznych	-	Poprawa	7 (23,3)
Umiarkowane nasilenie zaburzeń psychicznych	4 (13,3)	Stan bez zmiany	2 (6,6)
Wyraźne zaburzenia psychiczne	19 (63,3)	Stan nieco gorszy niż przed leczeniem	1 (3,3)
Ciężkie zaburzenia psychiczne	7 (23,3)	Stan gorszy niż przed leczeniem	6 (20,0)
Chorzy w najcięższym stanie	-	Stan znacznie gorszy niż przed leczeniem	1 (3,3)

U 11 osób (36,6%), które ukończyły badanie stwierdzono wyłącznie znaczną lub pełną poprawę. Wśród 19 osób, które nie ukończyły badania poprawę uzyskano u 9 osób (29,9%), pogorszenie u 8 osób (26,6%), a brak zmian u 2 osób (6,6%).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL Decaldol (dekanonian haloperydolu)

W badaniach klinicznych prowadzonych przed i po wprowadzeniu haloperydolu i dekanonianu haloperydolu do sprzedaży obserwowano następujące działania niepożądane:

##### występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ):

- zaburzenia psychiczne: pobudzenie (15%), bezsenność (19%);
- zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia pozapiramidowe (34%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%).

##### występujące często ( $\geq 1/100$ , $\leq 1/10$ ):

- zaburzenia psychiczne: depresja;
- zaburzenia układu nerwowego: dyskinezy późne, dystonia, dyskineza, akatyzja, spowolnienie ruchowe, hipokineza, hipertonia, senność, maskowatość twarzy, drżenie, zawroty głowy;
- zaburzenie oka: zaburzenia widzenia, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych;
- zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie;
- zaburzenia żołądka i jelit: zaparcie, suchość w ustach, nadmierne wydzielanie śliny, nudności, wymioty;
- zaburzenia wątroby: nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zatrzymanie moczu;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: zaburzenia erekcji;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- badania diagnostyczne: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała.

Odnotowano także wpływ na serce tj. wydłużenie QT, *torsade de pointes*<sup>12</sup>, zaburzenia komorowe (migotanie komór i częstokurcz komorowy oraz zatrzymanie serca), ich częstotliwość zwiększa się do częstej w przypadku zastosowania dużych dawek lub u pacjentów predysponowanych. Odnotowano przypadki martwicy toksyczno-rozplywowej naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (w tym zator tętnicy płucnej) oraz zakrzepicy żył głębokich po przyjęciu haloperydolu, jednak ich częstotliwość jest nieznana.

Ponadto charakterystyka produktu leczniczego zawiera szereg specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania haloperydolu:

- możliwość wystąpienia nagłego zgonu, zwłaszcza w populacji osób starszych z demencją,
- możliwość wydłużenia odcinka QT lub komorowych zaburzeń rytmu,
- należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem udaru,
- możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego,
- możliwość wystąpienia późnych dyskinez,
- możliwość wystąpienia zespołu pozapiramidowego (EPS),
- możliwość wystąpienia drgawek / napadów drgawkowych,
- należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami wątroby (HAL-D jest metabolizowany w wątrobie),
- należy zachować ostrożność u pacjentów z nadczynnością tarczycy (tyroksyna może nasilać działanie toksyczne HAL-D),
- możliwość wystąpienia hiperprolaktynemii, hipoglikemii i zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego,
- możliwość wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- zaleca się podawać haloperydol doustnie przed zastosowaniem formy depot, aby wykluczyć możliwość wystąpienia niepostrzeżonych reakcji nadwrażliwości na haloperydol.

#### Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę



<sup>12</sup> wielokształtny częstokurcz komorowy



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Dodatkowo autorzy analizy wnioskodawcy przeanalizowali dane z systemu informacji o działaniach niepożądanych (FEARS, FDA Adverse Event Reporting System) zbieranych od 2004 do 2012 roku, od lekarzy oraz pacjentów. Łącznie zareportowano 3,922 działań niepożądanych.

Tabela 22. Działania niepożądane zarejestrowane przez FDA

Układ/narząd/stan	Liczba epizodów	działanie niepożądane
Zaburzenia neurologiczne	1222	Senność, śpiączka, zaburzenia mowy, sedacja, zawroty głowy, dyzartria, utrata przyjemności, niski poziom świadomości, letargia, omdlenie, afazja
Zaburzenia ruchowe	1127	Objawy pozapiramidowe, drżenie, dyskineza, parkinsonizm, późne dyskinezy, dystonia, ataksja
Błędy medyczne	889	Przedawkowanie, zamierzone wielokrotne przedawkowanie leków, nieprawidłowa droga podania leku,
Zaburzenia rytmu serca	512	Tachykardia, zatrzymanie akcji serca, bradykardia, zatrzymanie oddechu i serca, arytmia, Torsade de pointes, migotanie komór
Zachowania i próby samobójcze, samookaleczenia	510	Zachowania samookalcające, próby samobójcze, myśli samobójcze, samobójstwa, umyślne samookaleczenia, zachowania samobójcze
Terapeutyczny i nieterapeutyczny wpływ	397	Interakcje z innymi lekami, nieefektywność leczenia, działania niepożądane
Zaburzenia oddechowe	382	Duszności, niewydolność oddechowa
Zaburzenia lękowe	340	Agitacja, niepokój, nerwowość, ataki paniki, strach, stres
Zaburzenia pokarmowe	340	Dysfagia, wymioty, nudności, bóle brzucha, odruchy wymiotne, uczucie rozdęcia

		brzucha
Badania fizyczne	339	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, wzrost temperatury ciała
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe	285	Złośliwy zespół neuroleptyczny, hipertonia, zespół serotoninowy, nierównowaga autonomicznego układu nerwowego, hipotonia
Zaburzenia mięśniowe	284	Sztywność mięśni, rabdomioliza, skurcze mięśni, szczękocisk, bóle mięśni
Deliria	282	Stan dezorientacji, delirium
Urazy	263	Upadki, urazy, urazy głowy
Zaburzenia myślenia	259	Halucynacje, halucynacje słuchowe
Zakażenia- czynnik chorobotwórcze nieokreślone	237	Zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych, wstrząs septyczny, infekcje
Badania serca i naczyń	233	Wydłużenie odcinka QT, wzrost i spadek ciśnienia krwi, spadek rytmu zatokowego
Nieprawidłowości w badaniach elektrolitów	225	Odwodnienie, hiponatremia, hipokaliemia, nadmierne pragnienie, zaburzenia równowagi elektrolitów
Zaburzenia skórne, naskórka	223	Wysypka, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka
Zaburzenia osobowości	220	Agresja, paranoje, nastawienie negatywne
Zaburzenia temperatury ciała	199	Gorączka, hipotermia, hipertermia
Zaburzenia psychiczne	187	Zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, amnezja
Schizofrenia i inne psychozy	179	Zaburzenia psychotyczne, schizofrenia, ostra psychoza
Napady	175	Konwulsje, epilepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	160	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aminotransferazy asparaginianowej.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



Skuteczność haloperydolu depot w porównaniu do [redacted] oceniano w jednym badaniu RCT, po 24 tygodniach leczenia. [redacted]

**W związku z tym, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W ramach oceny skuteczności praktycznej do analizy włączono polskie badanie *Morasiewicz 1995*, które było małą jednoramienną próbą kliniczną na 30 pacjentach, oceniającą przydatność Decaldolu (dekanonian haloperydolu) w leczeniu schizofrenii. Czas obserwacji wynosił 26 tygodni.

Istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawa ogólnej punktacji nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą skali BPRS pojawiła się w 4 tygodniu leczenia i utrzymywała się do końca badania. W rozbiciu na poszczególne objawy, tj. wytwórcze, ubytkowe oraz depresyjne wyniki także są istotne statystycznie, od 7-10 tygodnia, przedstawiono je w tabeli 17. Najsilniejszy efekt terapeutyczny Decaldol wykazał w zakresie objawów wytwórczych, słabiej działał na ubytkowe. Najmniej wyraźną poprawę stwierdzono w grupie objawów depresyjnych.

W skali CGI, poprawę stanu psychicznego obserwowano u 20 osób (66,6%), natomiast pogorszenie nastąpiło u 8 osób (26,6%). Brak zmiany stanu psychicznego obserwowano u 2 osób (6,6%). Po dokładnym przeanalizowaniu charakterystyki grup osób należących do poszczególnych grup w zależności od odpowiedzi na Decaldol zaobserwowano, że z powodu pogorszenia lub braku poprawy częściej nie kończyły badania osoby młodsze wiekiem ( $p < 0,05$ ), o dłuższym przebiegu choroby (brak istotności) oraz o większym początkowym nasileniu objawów ocenianym w skali CGI ( $p < 0,05$ ).

U 11 osób (36,6%), które ukończyły badanie stwierdzono wyłącznie znaczną lub pełną poprawę. Wśród 19 osób, które nie ukończyły badania poprawę uzyskano u 9 osób (29,9%), pogorszenie u 8 osób (26,6%), a brak zmian u 2 osób (6,6%).

W charakterystyce produktu leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydolu), jako najczęstsze działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych prowadzonych przed i po wprowadzeniu haloperydolu i dekanonianu haloperydolu do sprzedaży, wymienia się: zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu *Morasiewicz 1995* do obserwowanych działań niepożądanych należały (od najrzadszych): biegunki, zapaści, omdlenia, zaburzenia przytomności, nudności/wymioty, zaparcia, zawroty głowy, dyskinezy, zaburzenia akomodacji, suchość w ustach, depresja, akatyzja, zespół hipokinetyczny, upośledzenia snu, wzmożone napięcie mięśni, senność w ciągu dnia, drżenie. Dominowały objawy neurologiczne (45,93%) i psychiatryczne (40,23%).

Poza tym u pojedynczych pacjentów obserwowano inne niezbyt nasilone objawy: tachykardia, hypotonia ortostatyczna, polidypsja, uderzenia gorąca, niezdolność ruchów, niepokój ruchowy, drażliwość, przewlekły lęk, poczucie niewydolności intelektualnej, zwolnienie lub przyspieszenie toku myślenia lub zaburzenia koncentracji uwagi. Natomiast nie odnotowano i.s. klinicznie odchyłeń od normy badań laboratoryjnych.

W wyniku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, m.in. z powodu znacznego napięcia mięśniowego oraz akatyzji, ostrego zespołu neuroleptycznego, posuniętej akatyzji oraz niepokoju psychomotorycznego, zaostrzenia psychozy, sztywności mięśniowej oraz zespołu hipokinetycznego i depresyjnego 7 pacjentów nie ukończyło badania (23,33%).

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jeden opublikowany przegląd systematyczny, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W publikacji *Bond 2007*, wśród włączonych 8 badań oceniających leki antypsychotyczne I generacji znalazły się 3 badania niskiej i bardzo niskiej jakości oceniające HAL-D. Włączone badania sugerują, że formy depot LPIG są skuteczne w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych w trakcie leczenia choroby dwubiegunowej, przede wszystkim u pacjentów z przewagą mani. Jednocześnie, stosowanie form depot może być związane ze wzrostem długości czasu występowania objawów depresyjnych u pacjentów z głównie depresyjnym przebiegiem choroby. Analiza korzyści i ryzyka wykazała, że antypsychotyki w formie depot mogą być rozważane do kontroli manii w chorobie dwubiegunowej, u pacjentów z nawrotem choroby w wyniku non-compliance lub niepowodzenia terapii standardowej; należy ich unikać u pacjentów z wysokim ryzykiem depresji, a zwłaszcza skłonnościami samobójczymi.



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca zidentyfikował 14 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową dekanonianu haloperydolu w leczeniu [REDACTED]. W ramach kontrolnego przeszukania w Agencji, nie odnaleziono dodatkowych pełnotekstowych publikacji odnoszących się do opłacalności haloperydolu w formie depot.

Odnaleziono jedynie przegląd systematyczny analiz ekonomicznych *Achilla 2013*, którego celem było zebranie dowodów dotyczących opłacalności stosowania długodziałających form leków przeciwpsychotycznych stosowanych w schizofrenii. Do przeglądu włączono 28 prac, z czego większość dotyczyła długodziałającego rysperydonu w porównaniu do innych leków I i II generacji, zarówno w formie depot, jak i doustnej. W zakresie publikacji uwzględniających HAL-D, przegląd *Achilla 2013* nie zawierał prac niewłączonych do analizy wnioskodawcy.

Wśród włączonych do analizy wnioskodawcy analiz ekonomicznych większość również dotyczyła długodziałającego rysperydonu w porównaniu do innych leków, w tym haloperydolu w formie depot. Tylko w jednej publikacji znalazło się porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, [REDACTED]

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1" data-bbox="1317 347 2047 528"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1" data-bbox="1317 1031 2047 1161"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>																				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 967 2047 1193"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski															
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 611 2047 812"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]															
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 1347 1944 1394"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																			



Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski												
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 512 1839 699"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 1075 1821 1214"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]														





Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1323 1078 2040 1265"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																																								
			<p>[Redacted]</p>																																									
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1317 730 2045 1262"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																									

Badanie	Populacja	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																		
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1317 288 1877 520"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <table border="1" data-bbox="1317 1129 2045 1377"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																	



## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy była „ocena opłacalności stosowania dekanonianu haloperydolu podawanego domięśniowo (Decaldol, 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań) [redacted]”

### Technika analityczna

W analizie wnioskodawcy zastosowano analizę minimalizacji kosztów „z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii”.

Ze względu na zachodzenie okoliczności, o której mowa w art. 13 ust. 4 Ustawy o refundacji, przedstawiono także oszacowania ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych (współczynnik użyteczności kosztów - CUR).

Analizę ekonomiczną wykonano [redacted]

”.

### Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest dekanonian haloperydolu (HAL-D), stosowany domięśniowo w dawce indywidualnie dobranej do stanu danego pacjenta (począwszy od 50mg/4 tyg.) podawanej co 4 tygodnie. W uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększać, w tempie 50 mg co 4 tygodnie, aż do max 300 mg.

Komparatorami są:

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (tj. NFZ + pacjent).

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 1-rocznym horyzoncie czasowym, co wnioskodawca uzasadnia:

### Dyskontowanie

Ze względu na 1-roczny horyzont czasowy nie dyskontowano kosztów i efektów.

### Koszty

W analizie [redacted]

### Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Tabela 25. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

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

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

**Walidacja modelu przez wnioskodawcę**

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej i konwergencji; walidacja zewnętrzna [REDACTED]

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez sprawdzenie, czy w przypadku użycia zerowych lub skrajnych wartości wejściowych uzyska się oczekiwane wyniki, analizowano kod programu pod kątem błędów składniowych oraz testowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. W efekcie tych działań nie wykazano błędów.

W ramach walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania HAL-D w postaci domięśniowej [REDACTED] Odnaleziono 14 publikacji spełniających kryteria włączenia, [REDACTED]





## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Należy mieć na uwadze, że populacja uwzględniona w analizach jest węższa od tej określonej przez wskazanie we wniosku refundacyjnym ( ) vs choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe), co wnioskodawca tłumaczy .
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybrane komparatory ( ) Zważywszy jednak na definicję leczenia podtrzymującego, właściwe byłoby porównanie HAL-D także z HAL w formie doustnej, który będzie w największym stopniu technologią zastępowaną.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Z uwagi na wyniki AKL, w której nie wykazano różnic między analizowanymi technologiami, analiza minimalizacji kosztów jest właściwa.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Należy jednak zauważyć, że w przypadku ch. psychicznych istotne są również koszty z perspektywy społecznej, ze względu np. na trwałą lub czasową niezdolność do pracy.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	nd	W AKL nie wykazano istotnych różnic w efektywności klinicznej między ocenianym lekiem i komparatorami.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto 1-roczy horyzont czasowy, co zostało uzasadnione.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. Kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model został skonstruowany prawidłowo z wykorzystaniem programu [REDAKTOWANE]. W analizie nie pominięto kluczowych parametrów.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zastosowanie HAL-D, [REDAKTOWANE] w rocznym horyzoncie czasowym wiąże się w każdym przypadku z uzyskaniem [REDAKTOWANE]

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania haloperydolu depot z [REDAKTOWANE] w 1-rocznym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	HAL-D	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Całkowite koszty leczenia HAL-D z perspektywy NFZ oraz wspólnej wynoszą [REDAKTOWANE]

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania haloperydolu depot z [REDAKTOWANE] w 1-rocznym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	HAL-D	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty łączne			
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Koszty łączne			

W wyniku przeprowadzonej analizy

[Redacted text]

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	HAL-D		
Różnica wyników zdrowotnych			
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Różnica kosztów [zł]			
CUR [zł/ ]			
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Różnica kosztów [zł]			
CUR [zł/ ]			

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W związku z tym, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Urzędowa cena zbytu leku musi być więc skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że

[Redacted text]

Tabela 31. Ceny progowe haloperydolu depot względem , w 1-rocznym horyzoncie czasowym

Perspektywa		
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		




#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania dekanonianu haloperydolu (HAL-D) w [redacted] w porównaniu do [redacted]. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów, a ze względu na zachodzenie okoliczności, o której mowa w art. 13 ust. 4 Ustawy o refundacji, przedstawiono także oszacowania ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych (współczynnik użyteczności kosztów - CUR). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (tj. NFZ + pacjent), w 1-rocznym horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem [redacted].

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model [redacted]

Zastosowanie HAL-D, [redacted]

Należy zaznaczyć, że cel analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie pokrywał się z wnioskowanym wskazaniem dla Decaldolu, które jest szersze i obejmuje: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe". Zważywszy jednak na zastosowane komparatory [redacted]

[redacted] wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy można, z pewnymi ograniczeniami, odnieść do wnioskowanego wskazania.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy było: „oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji dekanonianu haloperydolu (Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml) stosowanego u [redacted], w latach 2014-2016 w przypadku wprowadzenia leku Decaldol® na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”.

#### Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci [redacted].

Wielkość populacji docelowej oszacowano dwutorowo: na podstawie danych epidemiologicznych oraz danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań komparatorów, których udziały w rynku przejmie najprawdopodobniej, według wnioskodawcy, Decaldol.

Tabela 33. Etapy szacowania wielkości populacji docelowej na podstawie [redacted]

Parametr	Wartość	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta [redacted]

**Horyzont czasowy**

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla lat 2014-2016, przy czym za realistyczny okres rozpoczęcia finansowania terapii dekanonianem haloperydolu w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego przyjęto na lipiec 2014 r.

Według wnioskodawcy, analizowany horyzont jest okresem wystarczającym, w którym prawdopodobne jest nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku.

**Kluczowe założenia**

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza istniejącego i scenariusza nowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Założenia scenariusza istniejącego i nowego w analizie wnioskodawcy

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy																																		
<b>Decaldol</b>	Brak refundacji leku Decaldol (roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml)	Lek Decaldol (roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml) dostępny w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym ( ) od lipca 2014 r. Odpłatność: bezpłatny																																		
<b>Inne leki ujęte w analizie</b>																																				
<b>Udziały w rynku</b>	<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>											<table border="1"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>																								



we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym ustalono w oparciu o

Udziały w rynku w scenariuszu nowym ustalono na bazie

### Koszty

W analizie uwzględniono:

- (UCZ z WLR na podstawie Obwieszczenia MZ, obowiązującego na dzień 1 listopada 2013 roku),
- dekanonianu haloperydolu.

Tabela 35 Zestawienie kosztów w porównywanych scenariuszach

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Koszt za DDD [PLN] - scenariusz „istniejący”		Koszt za DDD [PLN] - scenariusz „nowy”	
		persp. NFZ	persp. pacjenta	persp. NFZ	persp. pacjenta
Dekanian haloperydolu	Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml				

<sup>15</sup> dekanonian haloperydolu nie jest obecnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych, cenę detaliczną zaczerpnięto z bazy leków serwisu Medycyny Praktycznej ([www.mp.pl](http://www.mp.pl)); # - z uwzględnieniem 5% marży hurtowej, obowiązującej od 1 stycznia 2014r.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

brak

<sup>15</sup> Należy mieć na uwadze, że we wniosku refundacyjnym wnioskodawca wnosi o refundację Decaldolu we wskazaniu: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.



- Zgodnie ze Standardami leczenia farmakologicznego [redacted] (Jarema 2006), przez leczenie podtrzymujące rozumie się kontynuację leczenia przeciwpsychotycznego prowadzonego w okresie ostrych zaburzeń psychotycznych. Zasadą jest, że w leczeniu podtrzymującym stosuje się ten sam lek, podczas leczenia którym uzyskano poprawę stanu chorego, przez pierwszych 6 m-cy stosuje się te same dawki, a następnie ustala się indywidualną dla chorego minimalną dawkę skuteczną. Zmiana leku podczas leczenia podtrzymującego jest rzadko zalecana, można ją rozważać jedynie w szczególnych sytuacjach: wystąpienia powikłań, nieakceptowalnych przez pacjenta działań niepożądanych, pojawienia się lub nasilenia objawów negatywnych, braku współpracy ze strony pacjenta, pojawienia się innych objawów/zespołów psychopatologicznych. Poprawę dyscypliny przyjmowania leków (po wyczerpaniu innych opcji, tj. zastosowaniu leków, których działania niepożądane i ich nasilenie są nieznaczne, psychoedukacji pacjentów i ich rodzin, aktywnym uczestnictwie pacjenta w programie leczenia i jego monitorowaniu, ustaleniu właściwego kontaktu terapeutycznego, poprawie wglądu) można osiągnąć poprzez zastosowanie formy depot.

Wobec powyższego, niezasadnym jest przyjęcie założenia, że HAL-D w scenariuszu nowym przejmie udziały [redacted]. Wydaje się, że, przede wszystkim, z objęcia refundacją HAL-D skorzystają pacjenci ze [redacted], którzy aktualnie stosują oceniany lek, nabywając go za pełną odpłatnością. Prawdopodobnie nastąpi także pewne przejście rynku haloperydolu stosowanego doustnie, gdyż lekarze szybciej wdrożą refundowaną formę depot leku u pacjentów niewspółpracujących. W minimalnym stopniu zaś (i w dłuższym horyzoncie) nastąpi przejście rynku [redacted] wydaje się, że pacjenci już stosujący te leki, będą je stosowali dalej, a jedynie u „nowych” pacjentów wybór między doustnymi preparatami HAL, [redacted] będzie dokonywany przez pryzmat (m.in.) refundacji formy depot dla każdej z substancji. Podsumowując, należy oczekiwać dodatkowych nakładów płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją produktu Decaldol, wynikających ze zwiększenia liczebności populacji docelowej, która korzysta z refundowanej terapii przeciwpsychotycznej w formie depot.

Za słuszością takiego podejścia świadczy także fakt, że aktualne dane sprzedażowe nier refundowanego Decaldolu, a także na przyszłe plany dostaw, są porównywalne. Sam wnioskodawca przewiduje zatem, że przede wszystkim pacjenci aktualnie pokrywający w całości ze środków własnych terapię Decaldolem, staną się beneficjentami Decaldolu refundowanego.

- Udziały poszczególnych leków w analizowanym rynku, dla scenariusza istniejącego, ustalono w oparciu [redacted]

[redacted] Skutkiem takiego zabiegu było założenie innego niż w rzeczywistości (mniejszej dla sc. minimalnego i większej dla sc. maksymalnego) zużycia leków, podlegających aktualnie refundacji ze środków publicznych.

- Udział HAL-D w rynku w sc. nowym został oszacowany na podstawie [redacted]

[redacted] Należy uznać takie postępowanie za niewłaściwe, z uwagi na fakt, iż opakowania analizowanych leków nie są sobie „równoważne” i „wymienne”. Należało przeliczyć liczbę opakowań na liczbę DDD [redacted]. Biorąc pod uwagę, że wnioskodawca zadeklarował dostawy rzędu [redacted] opakowań HAL-D, lek ten zaspokoiliby ponad 102-105% rynku wyznaczonego przez refundowane opakowania (przeliczone na DDD) [redacted]. Wskazuje to na słuszość rozumowania, iż objęcie refundacją HAL-D spowoduje zwiększenie liczebności populacji docelowej, która korzysta z refundowanej terapii przeciwpsychotycznej w formie depot, nie zaś przejście rynku [redacted].

- Należy mieć na uwadze, że [redacted] może nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej, w której dawkowanie leku przeciwpsychotycznego jest ustalane indywidualnie, metodą empiryczną. W publikacji Jarema 2006 podaje się orientacyjne minimalne dawki leków przeciwpsychotycznych (krótkodziałających) w leczeniu podtrzymującym, wynoszące: 5 mg/d dla haloperydolu, [redacted]. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku form depot; DDD wynosi: 3,3 mg/d dla HAL-D, [redacted] zaś dawki zalecane w ChPL, odpowiednio: 1,8-10,7 mg/d (50-300 mg/4 tyg.) dla HAL-D, [redacted].

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

- W danych NFZ wnioskodawca odnalazł informację o refundacji w okresie 01-08.2013 r. 13,6 opakowań HAL-D, które [redacted] Wnioskodawca założył, że, skoro Decaldol nie jest obecny na WLR, jest to liczba opakowań finansowanych samodzielnie przez pacjentów w scenariuszu aktualnym. Należy jednak mieć na uwadze dane IMS dotyczące sprzedaży HAL-D w latach 2009-10.2013, zamieszczone przez wnioskodawcę w arkuszu Excel (model BIA), zgodnie z którymi roczna sprzedaż opakowań Decaldolu sięga ok. [redacted] opakowań. Część z nich jest zapewne wykorzystywana w szpitalnictwie w ramach udzielanych świadczeń z zakresu opieki psychiatrycznej, nie mniej jednak, wobec stosunkowo niskich kosztów terapii Decaldolem, wydaje się, że znacznie więcej niż [redacted] opakowań rocznie jest nabywanych przez pacjentów pełnopłatnie.
- [redacted] z liczby ludności w Polsce, którą zaczerpnięto z prognozy GUS na lata 2008-2035, zakładającą większy niż rzeczywiście obserwowany spadek liczby ludności w Polsce rok do roku. Dla roku 2013, prognoza przewiduje liczebność populacji ogólnej na 38 056 018, tymczasem dane GUS na koniec czerwca 2013 mówią o liczbie 38 502 396. Można przypuszczać, że oszacowania wnioskodawcy co do wielkości populacji docelowej, szacowane w oparciu o dane epidemiologiczne, są nieznacznie zaniżone.
- Wnioskodawca zakłada spadek rok do roku wielkości populacji docelowej (na podstawie zmniejszającej się populacji ogólnej), co wydaje się mało prawdopodobne, zważywszy na zwiększanie się świadomości społecznej w zakresie chorób psychicznych i rosnącego dostępu do terapii.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W celu przedstawienia aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

Tabela 37. Aktualne wydatki płatnika publicznego na leczenie przeciwpsychotyczne populacji docelowej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania (kod EAN)	Prognoza wartości refundacji w 2013 r. (stan aktualny) [PLN]
Dekanonian haloperydolu <sup>†</sup>	Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml (5909990077311)	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie		[redacted]

W poniższej tabeli zebrano oszacowania wielkości populacji docelowej [redacted]

[redacted]	[redacted]
------------	------------

Tabela 38. Wyniki oszacowań wielkości populacji docelowej na podstawie różnych źródeł danych

Sposób szacowania	MIN	ŚREDNIO	MAX
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]


\* - wartości wykorzystane w analizie

Ostatecznie, na potrzeby analizy w wariantcie podstawowym, przyjęto szacunki na podstawie

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek*	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku**</b>	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. Istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)	

#### Uwaga analityka AOTM:

- Zważywszy na dane IMS załączone przez wnioskodawcę do modelu, mówiące o opakowań Decaldolu . pacjentoterapii szacowanych po DDD) rocznie sprzedawanych aktualnie, wydaje się nieprawdopodobnym, by liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oraz będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku, wyniosła osoby.

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Dekanonian haloperydolu (Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml)			
<b>Całkowite wydatki</b>			
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Dekanonian haloperydolu (Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml)			

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Całkowite wydatki</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na klasyczne leki przeciwpsychotyczne w formie depot w przypadku podjęcia negatywnej decyzji refundacyjnej dla Decaldolu oszacowano na poziomie ok. [redacted] rocznie. Roczne dopłaty pacjentów skalkulowano na [redacted].

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Dekanonian haloperydolu (Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Całkowite wydatki</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Dekanonian haloperydolu (Decaldol, roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Całkowite wydatki</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego [redacted] w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Decaldolu oszacowano na poziomie [redacted] w 2014r. oraz [redacted] w 2015 i 2016 r., w tym wydatki na Decaldol wyniosły: [redacted] w 2015 i 2016r. Roczne całkowite dopłaty pacjentów na [redacted] skalkulowano na [redacted] w 2014 i [redacted] w 2015 i 2016 r.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek <i>Decaldol</i> <sup>®</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek <i>Decaldol</i> <sup>®</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	[redacted]	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

Analiza inkrementalna wykazała, że wprowadzenie do refundacji leku Decaldol będzie się wiązało z [redacted] płatnika publicznego rządu [redacted] w 2014 roku, [redacted] w 2015 i 2016 roku.

Z perspektywy pacjenta, wprowadzenie do refundacji leku Decaldol [redacted] będzie się wiązało z [redacted] w kwocie [redacted] w 2014 roku, [redacted] w 2015 roku oraz [redacted] w 2016 roku, wynikającymi z wypierania przez Decaldol niewymagający dopłat, leku dostępnego za opłatą [redacted]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek Decaldol <sup>®</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek Decaldol <sup>®</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu minimalnym, z perspektywy NFZ w latach 2014-2016 prognozowany jest [redacted] [redacted] [redacted] oraz [redacted]. Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016 [redacted] prognozowany jest [redacted].

W scenariuszu maksymalnym, z perspektywy NFZ, w latach 2014-2016 prognozuje się jest [redacted] łącznych nakładów o: [redacted]. Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016, [redacted] prognozowany jest [redacted] łącznych dopłat o, odpowiednio: [redacted].

Powyższe wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy są nieaktualne ze względu na zmianę sytuacji po dacie złożenia wniosku, [redacted] w Obwieszczeniu obowiązującym na dzień 1 marca 2014 r. w stosunku do stanu na dzień złożenia wniosku. W modelu elektronicznym odnaleziono jednak, nie opisaną w raporcie, analizę wrażliwości, w której przyjmuje się dla wariantu podstawowego, ceny [redacted] aktualne na dzień tworzenia analizy weryfikacyjnej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek Decaldol <sup>®</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Perspektywa pacjenta			
Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-)			
Inkrementalne wydatki (+)/oszczędności (-) na lek Decaldol <sup>®</sup>			
Zmiana w stosunku do scenariusza „istniejącego”			

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Zważywszy na stwierdzone zastrzeżenia do analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zwłaszcza dotyczące założeń co do technologii zastępowanych, podjęto próbę oszacowań własnych.

Założono, że z objęcia refundacją HAL-D skorzystają przede wszystkim pacjenci, którzy aktualnie stosują oceniany lek, nabywając go za pełną odpłatnością. Założono także, że całe planowane przez wnioskodawcę dostawy leku na rynek, będą wykorzystywane w refundacji aptecznej. Jest to założenie konserwatywne (należy mieć na uwadze stosowanie Decaldolu w ramach udzielania stacjonarnych świadczeń psychiatrycznych), pozwalające określić maksymalne wydatki płatnika / oszczędności pacjentów związane z objęciem refundacją produktu leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydolu).

Tabela 45. Maksymalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Decaldolu – oszacowania własne

	2014	2015	2016
Planowane dostawy opakowań			
Koszt opakowania (CDB)			
Koszt refundacji			

Jak zauważono w rozdz. 5.2., w związku z objęciem refundacją produktu leczniczego Decaldol, prawdopodobnie nastąpi także pewne przejście rynku haloperydolu stosowanego doustnie. Oznaczałoby to konieczność zwiększenia podaży leku na rynek, w zakresie kosztów dla płatnika jednak miałyby prawdopodobnie wydzźwięk neutralny, gdyż koszt DDD haloperydol doustnego dla płatnika jest wyższy niż koszt DDD Decaldolu.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia do refundacji aptecznej Decaldolu, (dekanonian haloperydolu), roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml, we wskazaniu: [redacted]. Wnioskowane warunki refundacji obejmowały [redacted] a cenę zbytu netto zaproponowano na poziomie [redacted] za opakowanie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta, w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2014-2016. Wnioskodawca przyjął założenie, że Decaldol przejmuje część udziałów [redacted]

W analizie uwzględniono [redacted]

Wielkość populacji docelowej oszacowano [redacted]

Analiza inkrementalna wykazała, że wprowadzenie do refundacji leku Decaldol będzie się wiązało z [redacted] płatnika publicznego rządu [redacted] w 2014 roku, [redacted] w 2015 i 2016 roku.

Z perspektywy pacjenta, wprowadzenie do refundacji leku Decaldol [redacted] będzie się wiązało z [redacted] w kwocie [redacted] w 2014 roku, [redacted] w 2015 roku oraz [redacted] w 2016



roku, wynikającymi z wypierania przez Decaldol niewymagający dopłat, leku dostępnego za opłatą

W scenariuszu minimalnym, z perspektywy NFZ w latach 2014-2016 prognozowany jest [redacted] [redacted], [redacted] oraz [redacted]. Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016 [redacted] prognozowany jest [redacted].

W scenariuszu maksymalnym, z perspektywy NFZ, w latach 2014-2016 prognozuje się jest [redacted] łącznych nakładów o: [redacted]. Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016, [redacted] prognozowany jest [redacted] łącznych dopłat o, odpowiednio: [redacted].

Analiza inkrementalna uwzględniająca aktualne (obowiązujące na dzień 01.03.2014 r.) ceny technologii zastępowanych nie zmieniła wnioskowania; wyniki różnią się nieznacznie.

Należy zaznaczyć, że cel analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie pokrywał się z wnioskowanym wskazaniem dla Decaldolu, które jest szersze i obejmuje: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe". Zważywszy jednak na założenia dotyczące technologii zastępowanych (tj. [redacted]

[redacted] wyniki przedstawione przez wnioskodawcę można, z pewnymi ograniczeniami, odnieść do wnioskowanego wskazania.

W ocenie analityków jednak, przyjęte założenia dla analizy wnioskodawcy, zwłaszcza dotyczące technologii zastępowanych przez Decaldol, są niewłaściwe i sprawiają, że nie można analizy wnioskodawcy uznać za wiarygodną. Ze względu na charakter terapii podtrzymującej, wydaje się, że w pierwszej kolejności Decaldol będzie zastępował terapię doustną postacią haloperydolu. Ponadto, zważywszy na aktualne dane sprzedażowe nierefundowanego Decaldolu, a także na przyszłe plany dostaw, które są porównywalne, wydaje się, że sam wnioskodawca przewiduje, iż przede wszystkim pacjenci aktualnie pokrywający w całości ze środków własnych terapię Decaldolem, staną się beneficjentami Decaldolu refundowanego. To zaś oznacza dodatkowe wydatki płatnika rzędu [redacted] rocznie, [redacted].

## *6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka*



## *7. Uwagi do zapisów programu lekowego*

Nie dotyczy.

## **8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowanie leków antypsychotycznych w formie depot, [redacted], zostały umieszczone w tabeli 7, rozdział 3.1.1 (odznaczone czcionką bold). Powyższe rekomendacje zalecają stosowanie formy depot w przypadku braku współpracy z pacjentem, w celu uniknięcia przerwania terapii, czyli zniwelowania problemów z adherence (NICE 2010, WF SBP 2012/2013, SMH 2011, SIGN 2013). Odnoszą się one do stosowania formy *depot* przy leczeniu podtrzymującym w trakcie remisji (SIGN 2013 oraz BAP 2011, PORT 2009 czy SMH 2011) lub nawrotów schizofrenii, rzadziej u chorych z I epizodem schizofrenii. Wytyczne NICE, SMH, BAP oraz PORT wskazują także na wybór formy depot w zależności od preferencji indywidualnych pacjenta.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W procesie wyszukiwania stron zagranicznych agencji HTA odnaleziono 1 rekomendację odnoszącą się do finansowania ze środków publicznych substancji czynnej dekanonian haloperydolu stosowanej domięśniowo.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dotyczące dekanonianu haloperydolu w formie depot.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, 2012 (Francja)	Haldol decanoas	pozytywna rekomendacja dla dekanonianu haloperydolu (JANSSEN-CILAG) o przedłużonym działaniu w postaci iniekcji domięśniowych. Wskazania objęte refundacją są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi tj: długotrwałe leczenie przewlekłych psychoz (schizofrenia, schizofrenia paranoidalna, urojenia, psychozy przewlekłe halucynacyjne).

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dekanonianu haloperydolu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Szkocja	SIGN, 2013	+			<b>W rekomendacjach nie wymienia się konkretnych substancji czynnych w kontekście stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie depot .</b> Rekomendacje zalecają stosowanie formy depot w przypadku braku współpracy z pacjentem, w celu uniknięcia przerwania terapii, czyli zniwelowania problemów z adherence (NICE 2010, WFSBP 2012/2013, SMH 2011, SIGN 2013). Odnoszą się do stosowania formy <i>depot</i> przy leczeniu podtrzymującym w trakcie remisji (SIGN 2013 oraz BAP 2011, PORT 2009 czy SMH 2011) lub nawrotów schizofrenii, rzadziej u chorych z I epizodem schizofrenii. Wytyczne NICE, SMH, BAP oraz PORT wskazują także na możliwość zastosowania formy depot w zależności od preferencji indywidualnych pacjenta.
	Świat	WFSBP 2012/2013	+			
	Szkocja	SMH, 2011	+			
	Wielka Brytania	BAP, 2011	+			
	UK	NICE, 2010	+			
	Kanada	CAHTA, 2009	+			
	USA	PORT, 2009	+			
	Polska	PTP, 2006	+			
	Kanada	CPA, 2005	+			
	USA	APA, 2004	+			
Australia i Nowa Zelandia	Royal Australian and New Zealand College of		+			

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

		Psychiatrists, 2004			
Rek. ref.	<b>Francja</b>	HAS, 2012	+		Haldol decanoas, we wskazaniach zarejestrowanych tj: długotrwałe leczenie przewlekłych psychoz (schizofrenia, schizofrenia paranoidalna, urojenia, psychozy przewlekłe halucynacyjne)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA – Decaldol depot.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■



<sup>16</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na marzec 2014 r.; przy przyjęciu granicy dla „PKB zbliżonego do Polski” w zakresie +/- 15% PKB Polski, do państw o podobnym PKB należą: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

[Redacted text block]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Decaldol w chorobach psychicznych lub upośledzeniach umysłowych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>Prof. Marek Jarema</b> Konsultant krajowy w dz. psychiatrii 	- skuteczność, bezpieczeństwo oraz koszty stosowania	-	Stanowisko <b>pozytywne</b>
	- technologia skuteczna, szybko i silnie działająca - najtańsza technologia w formie depot	ryzyko działań niepożądanych	Stanowisko <b>pozytywne</b>

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie zwrócono się z prośbą o opinię do organizacji pacjenckich.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

W dniu 31 stycznia 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31 stycznia 2014 r., pismo znak MZ-PLR-460-20360-1/MG/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 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.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego: Decaldol (dekanonian haloperydolu), roztwór do wstrzykiwań 50 mg/ml, 5 ampulek po 1 ml, EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Pismem z dnia 12 lutego 2014 r., znak: AOTM-DS-4350-01(2)/AW/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Decaldol (dekanonian haloperydolu) względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388), w którym wskazywano przede wszystkim na niezgodność dostarczonych analiz i złożonego wniosku refundacyjnego pod względem wskazania. We wniosku refundacyjnym określono bardzo szerokie wskazanie: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. W analizach dołączonych przez wnioskodawcę do wniosku refundacyjnego, uwzględniono natomiast bardzo wąskie wskazanie, tj. [redacted]”. Pismem z dnia 27 lutego 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20360-2/MG/14 (data wpływu do agencji: 03.03.2014), Minister Zdrowia przekazał informację o wysłaniu do wnioskodawcy pisma dot. niespełnienia wymagań minimalnych z prośbą o uzupełnienie wniosku dla preparatu Decaldol (dekanonian haloperydolu). Wnioskodawca w wyznaczonym terminie 14 dni nie uzupełnił analiz, ani nie ustosunkował się do stwierdzonych zastrzeżeń, w związku z czym, Prezes Agencji, pismem z dnia 25 marca 2014 r., znak: AOTM-DS-4350-01(14)/AW/2014, poinformował Ministra Zdrowia, iż, na podstawie zgromadzonych dokumentów, nie będzie w stanie odnieść się w rekomendacji do szerokiego wskazania „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. W odpowiedzi, Minister Zdrowia, pismem z dnia 27 marca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20360-3/MG/14, wyraził opinię, iż postępowanie powinno być prowadzone zgodnie ze wskazaniami określonymi we wniosku.

Należy jednak zwrócić uwagę, że wskazanie „choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe”, o które wnosi wnioskodawca dla ocenianego leku i które funkcjonuje w ramach wykazu leków refundowanych dla niektórych leków psychiatrycznych, jest nieprecyzyjne i niejednoznaczne. Można przypuszczać, że obejmuje całą populację leczonych psychiatrycznie. Jednocześnie, wskazanie uwzględnione w analizach wnioskodawcy, tj. [redacted], w aktualnych klasyfikacjach chorób stanowi zaledwie wycinek ([redacted] – w DSM-IV), jedną spośród kilkunastu podgrup rozpoznań. Zgodnie z Białą Księgą<sup>17</sup> wydaną przez Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej w 2011 r., [redacted] jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym, stanowi ok. połowy wszystkich przypadków zaburzeń psychicznych. Konsultant krajowy w dz. psychiatrii, w przesłanej do Agencji opinii, szacuje częstość zaburzeń psychicznych na ok. 800 tys., w tym ok. 600-700 tys. wymaga leczenia przeciwpsychotycznego. Populację cierpiących na [redacted] w Polsce, przy okazji oceny w Agencji produktu leczniczego Invega (paliperidon)<sup>18</sup>, konsultant krajowy ocenił na 300-400 tys., z czego ok. 150 tysięcy jest leczonych psychiatrycznie. Rozpatrywane populacje różnią się więc wielkością kilkukrotnie.

W niniejszej analizie weryfikacyjnej odniesiono się do dokumentacji dostarczonej przez wnioskodawcę, dotyczącej wskazania „[redacted]”. Z powodu zaniechania przedstawienia przez wnioskodawcę kompletu analiz dla innych wskazań, Agencja nie mogła odnieść się do efektywności klinicznej, opłacalności kosztowej i wpływu na budżet haloperydolu depot w całym wnioskowanym wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

<sup>17</sup> [http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psychiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf) (dostęp w dniu 24.03.2014)

<sup>18</sup> Stanowisko nr 5/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania paliperidonu (Invega®) w leczeniu schizofrenii; [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_RK\\_5\\_02\\_2009\\_paliperidon\\_Invega.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_5_02_2009_paliperidon_Invega.pdf)

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

W toku procesu analitycznego, dnia 12 lutego 2014 r. zwrócono się do NFZ (pismem AOTM-DS-4350-1(7)/AW/2014) o udostępnienie danych dotyczących pacjentów leczonych w ramach świadczeń z rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień w 2012 oraz 2013 r. Odpowiedź uzyskano dnia 25 lutego 2014 r. (data wpływu do agencji: 28.02.2014).

Zwrócono się także do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego oraz Wojewódzkiego w dziedzinie psychiatrii z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego preparatu ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu. Merytorycznej odpowiedzi udzieliło 2 na 4 ekspertów poproszonych o opinię.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### **Problem zdrowotny**



### **Alternatywne technologie medyczne**



W ramach wykazu leków refundowanych, ze środków publicznych finansowane są zarówno leki przeciwpsychotyczne I (chlorpromazinum, chlorprothixenum, flupentixolum, haloperydolum, levomepromazinum, perazinum, sulpiridum, zuclopenthixolum), jak i II generacji (amisulpridum, aripiprazolum, clozapinum, olanzapinum, quetiapinum, rysperydonum, sertindolum, ziprasidonum). Formy depot występują w przypadku substancji: flupentixolum, zuclopenthixolum oraz olanzapinum i risperidonum.

Według ekspertów klinicznych, którzy przesłali AOTM swoją opinię, do aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu należą leki przeciwpsychotyczne I i II generacji, także w formie depot. Jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeden z ekspertów wskazuje: leki przeciwpsychotyczne w formie

depot, np.: flupentyksol i zuklopentyksol, drugi zaś: Trilafon depot (perfenazyna), Clopixol depot (zuklopentyksol) oraz Rispolept Consta. Należy jednak zauważyć, że Trilafon depot nie jest już obecny na rynku polskim, zaś zastąpienie rysperydonu haloperydołem nie byłoby, według eksperta, działaniem racjonalnym, ze względu na ryzyko wystąpienia większych działań niepożądanych.

Jako komparatory dla dekanonianu haloperidolu w populacji ze [REDAKTOWANO], w analizie wnioskodawcy wskazano [REDAKTOWANO]

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy w świetle zapisów art. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (tj. wybrano refundowane technologie opcjonalne). Zważywszy jednak na Wytyczne HTA, które mówią, iż komparatorem, w pierwszej kolejności, powinien być sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię, wydaje się, że bardziej odpowiednim komparatorem byłby haloperydol w postaci doustnej. Wynika to z istoty leczenia podtrzymującego, przez które rozumie się kontynuację leczenia prowadzonego z sukcesem w ostrej fazie choroby.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa haloperidolu depot (Decaldol) podawanego domięśniowo w terapii podtrzymującej [REDAKTOWANO]. Cel ten jest zawężony w stosunku do wniosku refundacyjnego, który obejmuje „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. Zawężenie analizowanych wskazań wnioskodawca argumentuje brakiem badań RCT, oceniających zastosowanie dekanonianu haloperydolu w populacji innej niż pacjenci ze [REDAKTOWANO]. W ramach procesu weryfikacji w Agencji również nie odnaleziono takich badań, zidentyfikowano jednak badania w różnych populacjach psychiatrycznych dla haloperydolu krótkodziałającego, które mogły być wykorzystane w analizie.

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o przegląd systemtyczny badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dekanonianu haloperydolu w leczeniu [REDAKTOWANO], w porównaniu do wybranych komparatorów, [REDAKTOWANO]. Do analizy skuteczności klinicznej włączono 2 badania pierwotne [REDAKTOWANO]

Ponadto do analizy długoterminowego bezpieczeństwa włączono 7 badań klinicznych nierandomizowanych oraz opis serii przypadków, (*Altamura 1989; McKane 1987; Deberdt 1980; Gelders 1982; Lemperlere 1984; Zapletal 1989; Zbytowski 1989* oraz *Hamann 1990*).

Skuteczność haloperydolu depot w porównaniu do [REDAKTOWANO] oceniano w jednym badaniu RCT, po 36 tygodniach leczenia. [REDAKTOWANO]

Skuteczność haloperydolu depot w porównaniu do [REDAKTOWANO] oceniano w jednym badaniu RCT, po 24 tygodniach leczenia. [REDAKTOWANO]

**W związku z tym, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano jeden opublikowany przegląd systematyczny, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach wyszukiwania kontrolnego (dla wskazania wnioskowanego) odnaleziono dodatkowo jeden przegląd systematyczny *Bond 2007*, który dotyczył skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpsychotycznych w formie depot, w tym dekanonianu haloperidolu, w chorobie dwubiegunowej.

W publikacji *Bond 2007*, wśród włączonych 8 badań oceniających leki antypsychotyczne I generacji znalazły się 3 badania niskiej i bardzo niskiej jakości oceniające HAL-D. Włączone badania sugerują, że formy depot LPIG są skuteczne w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych w trakcie leczenia choroby dwubiegunowej, przede wszystkim u pacjentów z przewagą mani. Jednocześnie, stosowanie form depot może być związane ze wzrostem długości czasu występowania objawów depresyjnych u pacjentów z głównie depresyjnym przebiegiem choroby. Analiza korzyści i ryzyka wykazała, że antypsychotyki w formie depot mogą być rozważane do kontroli manii w chorobie dwubiegunowej, u pacjentów z nawrotem choroby w wyniku non-compliance lub niepowodzenia terapii standardowej; należy ich unikać u pacjentów z wysokim ryzykiem depresji, a zwłaszcza skłonnościami samobójczymi.

### Skuteczność praktyczna

W ramach oceny skuteczności praktycznej do analizy włączono polskie badanie *Morasiewicz 1995*, które było małą jednoramienną próbą kliniczną na 30 pacjentach, oceniającą przydatność Decaldolu (dekanonian haloperydolu) w leczeniu schizofrenii. Czas obserwacji wynosił 26 tygodni.

Istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawa ogólnej punktacji nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą skali BPRS pojawiła się w 4 tygodniu leczenia i utrzymywała się do końca badania. W rozbiciu na poszczególne objawy, tj. wytwórcze, ubytkowe oraz depresyjne wyniki także są istotne statystycznie, od 7-10 tygodnia, przedstawiono je w tabeli 17. Najsilniejszy efekt terapeutyczny Decaldol wykazał w zakresie objawów wytwórczych, słabiej działał na ubytkowe. Najmniej wyraźną poprawę stwierdzono w grupie objawów depresyjnych.

W skali CGI, poprawę stanu psychicznego obserwowano u 20 osób (66,6%), natomiast pogorszenie nastąpiło u 8 osób (26,6%). Brak zmiany stanu psychicznego obserwowano u 2 osób (6,6%). Po dokładnym przeanalizowaniu charakterystyki grup osób należących do poszczególnych grup w zależności od odpowiedzi na Decaldol zaobserwowano, że z powodu pogorszenia lub braku poprawy częściej nie kończyły badania osoby młodsze wiekiem ( $p < 0,05$ ), o dłuższym przebiegu choroby (brak istotności) oraz o większym początkowym nasileniu objawów ocenianym w skali CGI ( $p < 0,05$ ).

U 11 osób (36,6%), które ukończyły badanie stwierdzono wyłącznie znaczną lub pełną poprawę. Wśród 19 osób, które nie ukończyły badania poprawę uzyskano u 9 osób (29,9%), pogorszenie u 8 osób (26,6%), a brak zmian u 2 osób (6,6%).

### Bezpieczeństwo stosowania

W Charakterystyce produktu leczniczego Decaldol (dekanonian haloperydol), jako najczęstsze działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych prowadzonych przed i po wprowadzeniu haloperydolu i dekanonianu haloperydolu do sprzedaży, wymienia się: zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%)

W badaniu *Morasiewicz 1995* do obserwowanych działań niepożądanych należały (od najrzadszych): biegunki, zapaści, omdlenia, zaburzenia przytomności, nudności/wymioty, zaparcia, zawroty głowy, dyskinezy, zaburzenia akomodacji, suchość w ustach, depresja, akatyzja, zespół hipokinetyczny, upośledzenia snu, wzmożone napięcie mięśni, senność w ciągu dnia, drżenie. Dominowały objawy neurologiczne (45,93%) i psychiatryczne (40,23%).

Poza tym u pojedynczych pacjentów obserwowano inne niezbyt nasilone objawy: tachykardia, hypotonia ortostatyczna, polidypsja, uderzenia gorąca, niezborność ruchów, niepokój ruchowy, drażliwość, przewlekły lęk, poczucie niewydolności intelektualnej, zwolnienie lub przyśpieszenie toku myślenia lub zaburzenia koncentracji uwagi. Natomiast nie odnotowano i.s. klinicznie odchyłeń od normy badań laboratoryjnych.

W wyniku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, m.in. z powodu znacznego napięcia mięśniowego oraz akatyzji, ostrego zespołu neuroleptycznego, posuniętej akatyzji oraz niepokoju psychomotorycznego, zaostrzenia psychozy, sztywności mięśniowej oraz zespołu hipokinetycznego i depresyjnego 7 pacjentów nie ukończyło badania (23,33%).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania dekanonianu haloperydolu (HAL-D) w [redacted] w porównaniu do [redacted]. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów, a ze względu na zachodzenie okoliczności, o której mowa w art. 13 ust. 4 Ustawy o refundacji, przedstawiono także oszacowania ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych (współczynnik użyteczności kosztów - CUR). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (tj. NFZ + pacjent), w 1-letnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem [redacted].

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model [redacted]

Zastosowanie HAL-D, [redacted]

we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

Należy zaznaczyć, że cel analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie pokrywał się z wnioskowanym wskazaniem dla Decaldolu, które jest szersze i obejmuje: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe". Zważywszy jednak na zastosowane komparatory

wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy można, z pewnymi ograniczeniami, odnieść do wnioskowanego wskazania.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia do refundacji aptecznej Decaldolu, (dekanonian haloperydolu), roztwór do wstrzyknięć, 0,05 g/ml, 5 amp. a 1ml, we wskazaniu:

Wnioskowane warunki refundacji obejmowały a cenę zbytu netto zaproponowano na poziomie za opakowanie.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta, w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2014-2016. Wnioskodawca przyjął założenie, że Decaldol przejmuje część udziałów

W analizie uwzględniono

Wielkość populacji docelowej oszacowano

Analiza inkrementalna wykazała, że wprowadzenie do refundacji leku Decaldol będzie się wiązało z płatnika publicznego rządu w 2014 roku, w 2015 i 2016 roku.

Z perspektywy pacjenta, wprowadzenie do refundacji leku Decaldol będzie się wiązało z w kwocie w 2014 roku, w 2015 roku oraz w 2016 roku, wynikającymi z wypierania przez Decaldol niewymagający dopłat, leku dostępnego za opłatą

W scenariuszu minimalnym, z perspektywy NFZ w latach 2014-2016 prognozowany jest oraz Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016 prognozowany jest

W scenariuszu maksymalnym, z perspektywy NFZ, w latach 2014-2016 prognozuje się jest łącznych nakładów o: . Z perspektywy pacjenta, w latach 2014-2016, prognozowany jest łącznych dopłat o, odpowiednio:

Analiza inkrementalna uwzględniająca aktualne (obowiązujące na dzień 01.03.2014 r.) ceny technologii zastępowanych nie zmieniła wnioskowania; wyniki różnią się nieznacznie.

Należy zaznaczyć, że cel analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie pokrywał się z wnioskowanym wskazaniem dla Decaldolu, które jest szersze i obejmuje: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe". Zważywszy jednak na założenia dotyczące technologii zastępowanych (tj.

wyniki przedstawione przez wnioskodawcę można, z pewnymi ograniczeniami, odnieść do wnioskowanego wskazania.

W ocenie analityków jednak, przyjęte założenia dla analizy wnioskodawcy, zwłaszcza dotyczące technologii zastępowanych przez Decaldol, są niewłaściwe i sprawiają, że nie można analizy wnioskodawcy uznać za

wiarygodną. Ze względu na charakter terapii podtrzymującej, wydaje się, że w pierwszej kolejności Decaldol będzie zastępował terapię doustną postacią haloperydolu. Ponadto, zważywszy na aktualne dane sprzedażowe nier refundowanego Decaldolu, a także na przyszłe plany dostaw, które są porównywalne, wydaje się, że sam wnioskodawca przewiduje, iż przede wszystkim pacjenci aktualnie pokrywający w całości ze środków własnych terapię Decaldolem, staną się beneficjentami Decaldolu refundowanego. To zaś oznacza dodatkowe wydatki płatnika rzędu [redacted] rocznie, [redacted].

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania haloperydolu w formie depot. [redacted]

[redacted]

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną odnoszącą się dekanonianu haloperydolu. HAS w 2012 r. wydał pozytywną rekomendację dla dekanonianu haloperydolu (Haldol decanoas, JANSSEN-CILAG), we wskazaniach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi tj: długotrwałe leczenie przewlekłych psychoz (schizofrenia, schizofrenia paranoidalna, urojenia, psychozy przewlekłe halucynacyjne).

#### **Uwagi dodatkowe**

[redacted]

[redacted]







we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

---

--	--

## 14. Załączniki

- Zal. 1. APD Decaldol
- Zal. 2. AKL Decaldol
- Zal. 3. AE Decaldol
- Zal. 4. BIA Decaldol
- Zal. 5. ChPL Decaldol
- Zal. 6. Dokumenty rejestracyjne FDA
- Zal. 7. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zal. 8. Leki psychiatryczne refundowane ze środków publicznych