



## **Rekomendacja nr 106/2014**

**z dnia 22 kwietnia 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Decaldol  
(haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml,  
5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311, we wskazaniu:  
choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego: Decaldol (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Decaldol (haloperidoli decanoas), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie schizofrenii u dorosłych.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

Wnioskodawca w analizach dołączonych do wniosku uwzględnił jedynie badania w zakresie „leczenia podtrzymującego schizofrenii dorosłych”, gdyż nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu: „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność dekanionanu haloperydolu w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

Dodatkowo, przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazuje, iż terapia dekanionem haloperydolu jest tańsza od technologii alternatywnych, przy porównywalnej skuteczności.

Dlatego też **Prezes Agencji**, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: podtrzymujące leczenie dorosłych w schizofrenii, w ramach odrębnej grupy limitowej, kategoria odpłatności: bezpłatny.



## Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311 we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe

Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311

## Problem zdrowotny

Schizofrenia określa zaburzenie lub grupę zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Z powodu dużej zmienności objawów stwierdzanych u poszczególnych pacjentów ze schizofrenią, często dokonuje się podziału tego zaburzenia na podtypy, w zależności od tego jakie objawy dominują. Trzy najczęściej opisywane postaci schizofrenii to: schizofrenia paranoidalna, schizofrenia zdezorganizowana (hebefreniczna) oraz schizofrenia katatoniczna. Etiologia schizofrenii nie została jeszcze dobrze poznana. W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Schizofrenia najczęściej ma gwałtowny początek, choć choroba może także rozwijać się powoli, występuje przeważnie rzutowo ok. 80%. Nawracające, krótkotrwałe (ostre) epizody charakteryzujące się nasilonymi objawami psychotycznymi występują pomiędzy dłuższymi okresami o mniejszym nasileniu lub mogą być nawet nieobecne. Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne (ubytkowe), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki. Zasadniczo przebieg schizofrenii jest długotrwały (przewlekły).

Zapadalność na schizofrenię waha się w granicach od 15 do 30 na 100 tys. osób rocznie. W Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys.

W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe) oraz drugiej generacji (atypowe). Leki atypowe kojarzone są z rzadszym występowaniem działań niepożądanych, ponadto mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych (najczęściej depresyjnych). Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych (np. depot). Iniekcje o przedłużonym działaniu zaleca się używać u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii (oszacowano, że około 40–50% pacjentów ze schizofrenią nie współpracuje z lekarzem).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Działanie przeciwpsychotyczne Decaldolu (dekanonian haloperidolu) jest związane z blokowaniem receptorów dopaminergicznych. Wykazuje także antagonizm w stosunku do noradrenaliny oraz mniejszy wobec serotoniny.

Decaldol jest roztworem do wstrzykiwań podawanym wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, w duże grupy mięśni, np. w mięsień pośladkowy. Produktu Decaldol nie wolno podawać dożylnie.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z przedstawionymi rekomendacjami postępowania klinicznego, w leczeniu schizofrenii kluczową zasadą leczenia jest indywidualny dobór odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego (I lub II generacji) w zależności od stanu klinicznego pacjenta, potencjalnych działań niepożądanych oraz preferencji chorego.

W zakresie leczenia podtrzymującego w trakcie remisji choroby, wytyczne rekomendują kontynuowanie leczenia przez dłuższy czas, nawet wieloletni, z zastosowaniem leku, który pozwolił ustabilizować chorobę. Zmiana leku podczas leczenia podtrzymującego jest rzadko zalecana, można ją rozważyć jedynie w szczególnych sytuacjach. Poprawę dyscypliny przyjmowania leków można osiągnąć poprzez zastosowanie formy depot. Wytyczne nie faworyzują konkretnych substancji czynnych.

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 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 (HAL-D) w populacji ze schizofrenią leczonych podtrzymująco, w analizie wnioskodawcy wskazano

(ZPT-D). 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 odpowiednim komparatorem byłby haloperidol 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 w leczeniu schizofrenii. 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 haloperidolu w populacji innej niż pacjenci ze schizofrenią. W ramach procesu weryfikacji w Agencji również nie odnaleziono takich badań, zidentyfikowano jednak badania w różnych populacjach psychiatrycznych dla haloperidolu krótkodziałającego, które mogły być wykorzystane w analizie.

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny badań RCT, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dekanonianu haloperidolu w leczeniu schizofrenii, w porównaniu do

wybranych komparatorów, [redacted]  
Do analizy skuteczności klinicznej włączono 2 badania pierwotne [redacted]  
[redacted]. Ponadto do analizy długoterminowego bezpieczeństwa włączono [redacted]

Skuteczność haloperidolu depot w porównaniu do [redacted] oceniano w jednym badaniu RCT [redacted], [redacted]

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

### Skuteczność praktyczna

W ramach oceny skuteczności praktycznej do analizy włączono polskie badanie *Morasiewicz 1995*, które było jednoramienną próbą kliniczną na 30 pacjentach, oceniającą przydatność Decaldolu (dekanonian haloperidolu) 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.

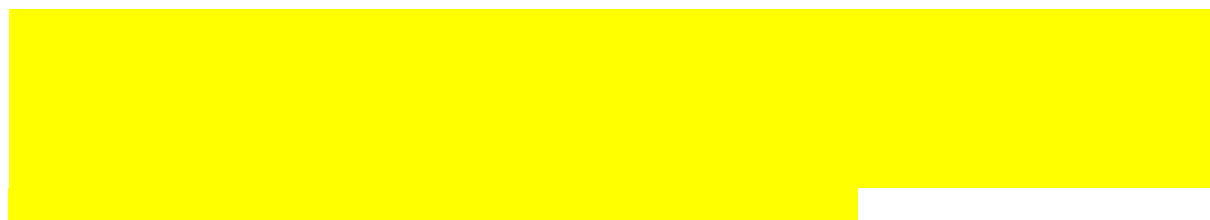
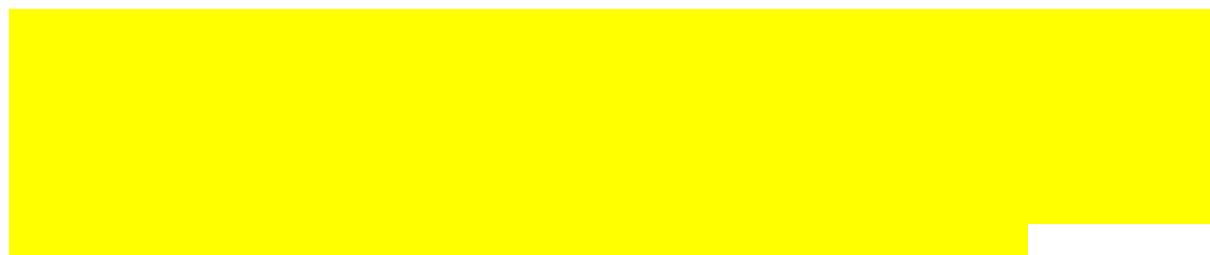
W skali CGI, poprawę stanu psychicznego obserwowano u 20 osób (66,6%), natomiast pogorszenie nastąpiło u 8 osób (26,6%). Brak zmiany stanu psychicznego obserwowano u 2 osób (6,6%). Po dokładnym przeanalizowaniu charakterystyki grup osób należących do poszczególnych grup

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 haloperidolu i dekanonianu haloperidolu 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, akatyzyja, 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 istotnych statystycznie i klinicznie odchyień od normy badań laboratoryjnych.

W wyniku wystąpienia poważnych działań niepożądanych, m.in. z powodu znacznego napięcia mięśniowego oraz akatyzyji, ostrego zespołu neuroleptycznego, posuniętej akatyzyji 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,

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analiza ekonomiczna została wykonana w celu oceny opłacalności stosowania dekanonianu haloperidolu (HAL-D) w porównaniu do 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

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model

Zastosowanie HAL-D,

**Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ocenianego leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

**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 haloperidolu), 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 pacjentów, w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2014-2016. Wnioskodawca przyjął założenie, że Decaldol przejmuje część [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 [redacted]

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

W scenariuszu maksymalnym, z perspektywy NFZ, w latach 2014-2016 prognozuje się [redacted] łącznych nakładów o [redacted] oraz [redacted]. Z perspektywy pacjenta,

w latach 2014-2016, [redacted] prognozowany jest [redacted] łącznych dopłat o, odpowiednio: [redacted]  
[redacted] oraz [redacted]

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

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 haloperidolu. 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] [redacted] rocznie, [redacted].

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[redacted]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania haloperidolu w formie depot.

[redacted]

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną odnoszącą się pozytywnie do dekanonianu haloperidolu wydaną przez Haute Autorite de Sante (HAS) w 2012 r. dla produktu leczniczego Haldol decanoas (JANSSEN-CILAG), we wskazaniach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi tj: długotrwałe leczenie przewlekłych psychoz (schizofrenia, schizofrenia paranoidalna, urojenia, psychozy przewlekłe halucynacyjne).

[redacted]

[redacted]



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20360-1/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Decaldol, haloperidoli decanoas, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp. po 1ml, kod EAN: 5909990077311, we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 121/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Decaldol (haloperidoli decanoas) (kod EAN: 5909990077311) we wskazaniu choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe.

### **Piśmiennictwo**

1. Wniosek o objęcie refundacją leku Decaldol (dekanonian haloperydolu) we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Analiza weryfikacyjna AOTM-DS-4350-1/2014.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku Decaldol (haloperidoli decanoas) (kod EAN: 5909990077311) we wskazaniu choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe