



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Huntingtona

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.17.2016

Data ukończenia: lipiec 2016

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANA	American Neurological Association
ANZAN	Australian and New Zealand Association of Neurologists
CGI	skala Clinical Global Impression
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNS	Canadian Neurological Society
EAN	European Academy of Neurology
EHDA	European Huntington Disease Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HSG	Huntington Study Group
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IHA	International Huntington Association
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCG	National Guideline Clearinghouse
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NZGG	New Zealand Guidelines Group
PSCH	Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UHDRS	Unified Huntington's Disease Rating Scale
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
YMRS	skala manii Younga (ang. Young Mania Rating Scale)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Technologia oceniania	8
2.1.1. Informacje podstawowe	8
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
2.2. Problem zdrowotny	12
2.2.1. Choroba Huntingtona	12
2.3. Technologie alternatywne	13
2.4. Opinie eksperckie	14
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
3. Analiza kliniczna	16
3.1. Metodologia analizy klinicznej	16
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	17
3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL	20
3.2.1.1. Haloperidolum	20
3.2.1.2. Olanzapinum	22
3.3. Ograniczenia	25
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	25
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	37
5. Kluczowe informacje i wnioski	39
6. Źródła	43
7. Załączniki	44
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	44
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	48
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji	49
7.4. Protokół NICE do oceny włączonych badań obserwacyjnych	49
7.5. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)	50

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne: haloperidolum, olanzapinum:

Lp.	Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
1.	haloperidolum (haloperidol)	doustna	choroba Huntingtona
2.	olanzapinum (olanzapina)	doustna	

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne haloperidolum oraz olanzapinum, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist. po 20 szt.)	5909990104017
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990722617
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but. po 10 ml	5909990969319
Olanzapinum	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990806751
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990806799
	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990824076
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990824106
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	56 tabl.	5909990827343

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	5909991095666
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990697526
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990697649
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990896738
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990896745
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990793341
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990793365
	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990793389
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990865901
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990865956
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990763443
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990763467
	Olanzaran, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990766895
	Olanzaran, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990766901
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990767045
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990767052
	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990637126
	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990637218
	Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990782239
	Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990782246
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990782253
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990782260
	Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990781782
	Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990781805
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990335343
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	56 tabl. (8 blist. po 7 szt.)	5909990335350
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990335367
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	56 tabl. (8 blist. po 7 szt.)	5909990335374
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991065942
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991066000
	Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990640287
	Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990704866
	Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990704750
	Zalasta, tabl., 5 mg	35 szt.	5909990069279
	Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	5909990069293
	Zalasta, tabl., 10 mg	35 szt.	5909990069347
	Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	5909990069361
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990069705

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	35 szt.	5909990069736
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	5909990069750
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990069866
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	35 szt.	5909990069873
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	5909990069897
	Zalasta, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991081812
	Zalasta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991081911
	Zolafren, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909990916917
	Zolafren, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990917013
	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909991064518
	Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg	30 szt.	5909991064617
	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909991064716
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990775675
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990775682
	Zolaxa, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (5 blist. po 6 szt.)	5909991096816
	Zolaxa, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (5 blist. po 6 szt.)	5909991097011
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990892082
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990892129
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990914630
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990914647

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Haloperidolum	Haloperidol UNIA	Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy
	Haloperidol WZF	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.
Olanzapinum	Anzarin	Orion Corporation
	Egolanza	Egis Pharmaceuticals PLC
	Olanzapina Mylan	Mylan S.A.S.
	Olanzapina STADA, tabl. powl., 5 mg	STADA Arzneimittel AG
	Olanzapine Apotex	Apotex Europe B.V.
	Olanzapine Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB
	Olanzapine Lekam	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-Am Sp. z .o.o.
	Olanzaran	AXXON Sp. z o.o.
	Olanzin	Actavis Group PTC ehf.
	Olazax	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
	Olazax Disperzi	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
	Olpinat	Vipharm S.A.
	Olzapin	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
	Ranofren	Adamed Sp. z o.o.
	Synza	+pharma arzneimittel GmbH
	Zalasta	Krka, d.d., Novo mesto
Zolafren	Adamed Sp. z o.o.	

	Zolafren-Swift	Adamed Sp. z o.o.
	Zolaxa	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
	Zolaxa Rapid	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
	Zopridoxin	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym:

- choroba Huntingtona (ICD-10: G10).

Dodatkowe informacje:

Haloperidolum oraz olanzapinum w ocenianym wskazaniu były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTM-RK-434-19/2013: „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Warszawa, 10 stycznia 2014 r.)
- Zlecenie Ministra Zdrowia MZ-PLA-460-21052-145/ISU/14 z dnia 4 lipca 2014 r. w sprawie przekazania informacji o przypadkach, w których w opinii Rady Przejrzystości wnioskowane wskazania pozarejestacyjne zawierają się w zakresach wskazań już objętych refundacją, w tym także na podstawie art. 40 ustawy o refundacji lub w Charakterystykach Produktów Lecznicznych.

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

Analizowane wskazanie rozszerzono o dodatkowe rozpoznanie: płasawica Huntingtona (ICD-10: G10.1), aby uzyskać możliwie najszerszy zakres danych dotyczących kosztów ponoszonych na refundację przez podmiot odpowiedzialny za finansowanie ze względu na możliwe przepisywanie ocenianych substancji czynnych także w tym rozpoznaniu.

Wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii eksperckich do konsultantów krajowych i wojewódzkich oraz do eksperta z dziedziny neurologii. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano 1 opinię ekspercką w przedmiotowej sprawie.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przedstawienie danych dotyczących kosztów refundacji produktów leczniczych zawierających substancje czynne haloperidolum, olanzapinum. W dniu 9 czerwca 2016 r. otrzymano odpowiedź w przedmiotowej sprawie.

2.1. Technologia oceniania

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące ocenianych interwencji na podstawie Charakterystyk Produktów Lecznicznych dla produktów zawierających substancje czynne haloperidolum, olanzapinum.

Haloperidolum

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji – haloperidolum (HALOPERIDOL WZF, 1 mg, 5 mg, tabletki) (ChPL Haloperidol WZF).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	haloperidolum
Kod ATC	N05A D01
Grupa farmakoterapeutyczna	Układ nerwowy; Leki psycholeptyczne; Leki przeciwpsychotyczne; Pochodne butyrofenonu
Postać farmaceutyczna	Tabletka
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Haloperidol jest silnym antagonistą ośrodkowych i obwodowych receptorów dopaminergicznych. Wykazuje właściwości antycholinergiczne, wiąże się również z receptorami opioidowymi.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Dorośli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi; - inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne; - mania i hipomania; - zaburzenia zachowania – agresja, nadmierna ruchliwość i skłonność do samouszkodzeń u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu; - wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego; - oporna na leczenie czkawka; - niepokój i pobudzenie u osób w podeszłym wieku; - zespół Gillesa de la Tourette'a i tiki istotnie zaburzące funkcjonowanie. <p><u>Dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia zachowania – zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość; - zespół Gillesa de la Tourette'a; - schizofrenia dziecięca.
Dawkowanie	<p>Dawkowanie powinno być zindywidualizowane, dostosowane do wieku pacjenta i stopnia zaawansowania choroby. Należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta na uprzednio stosowane leki neuroleptyczne. Pacjenci w podeszłym wieku, osłabieni lub osoby, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu leków neuroleptycznych, wymagają mniejszych dawek haloperidolu. Dawka początkowa powinna stanowić połowę dawki standardowej. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia optymalnej odpowiedzi. Należy stosować najmniejsze skuteczne dawki haloperidolu.</p> <p>Dorośli <i>Schizofrenia - leczenie objawów i zapobieganie ich nawrotowi, inne psychozy, zwłaszcza paranoidalne, mania i hipomania, zaburzenia zachowania - agresja, nadmierna ruchliwość i samouszkodzenie u osób upośledzonych umysłowo oraz u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu, wspomagająco w krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowania gwałtownego i impulsywnego</i></p> <p><u>Dawka początkowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku umiarkowanych objawów wynosi od 1,5 mg do 3 mg dwa lub trzy razy na dobę. - w przypadku nasilonych objawów lub u pacjentów słabo reagujących na leczenie wynosi od 3 mg do 5 mg dwa lub trzy razy na dobę. <p>Takie same dawki początkowe można stosować u młodzieży oraz pacjentów ze schizofrenią słabo reagujących na leczenie, którzy mogą wymagać dawki do 30 mg na dobę.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>Po opanowaniu objawów, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej skutecznej dawki podtrzymującej. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi od 5 mg do 10 mg na dobę. Należy unikać zbyt szybkiego zmniejszania dawki.</p> <p><i>Niepokój i pobudzenie u osób w podeszłym wieku</i> Dawka początkowa wynosi od 1,5 mg do 3 mg dwa lub trzy razy na dobę. Jeśli zachodzi konieczność dawkę można zwiększać do osiągnięcia skutecznej dawki podtrzymującej, która wynosi od 1,5 mg do 30 mg na dobę.</p> <p><i>Zespół Gillesa de la Tourette'a, tiki, oporna na leczenie czkawka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dawka początkowa wynosi od 1,5 mg trzy razy na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od odpowiedzi pacjenta. - Dawka podtrzymująca w zespole Gillesa de la Tourette'a wynosi 10 mg na dobę.

Kategoria	Opis
	<p>Dzieci Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat.</p> <p><i>Zaburzenia zachowania - zwłaszcza zachowania agresywne i nadmierna ruchliwość, schizofrenia dziecięca</i> Całkowita dawka dobową wynosi od 0,025 do 0,05 mg/kg mc. na dobę. Połowę całkowitej dawki należy podać rano, a drugą połowę wieczorem. Nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę.</p> <p><i>Zespół Gillesa de la Tourette'a</i> U większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi do 10 mg na dobę.</p>

Olanzapinum

Tabela 2. Charakterystyka ocenianej interwencji – olanzapinum (Olanzapine Lekam, 5, 10, 15 i 20 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) (ChPL Olanzapine Lekam).

Kategoria	Opis
Substancja czynna	olanzapinum
Kod ATC	N05A H03
Grupa farmakoterapeutyczna	Układ nerwowy; Leki psycholeptyczne; Leki przeciwpsychotyczne; Pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny
Postać farmaceutyczna	Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, przeciwmaniakalnym oraz stabilizującym nastroj, posiadającym szeroki profil farmakologiczny w stosunku do licznych układów receptorowych.</p> <p>W badaniach przedklinicznych olanzapina wykazywała powinowactwo (K_i; <100 nM) do następujących receptorów: serotoninowych 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; dopaminowych D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; cholinergicznym receptorów muskarynowych M₁-M₅; α 1 adrenergicznych i histaminowych receptorów H₁. Badania behawioralne na zwierzętach wykazały antagonizm olanzapiny w stosunku do receptorów 5HT, dopaminowych i cholinergicznym zgodny z profilem wiązania do receptorów. W badaniach <i>in vitro</i> olanzapina wykazywała większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ niż dopaminowych D₂ oraz większą aktywność do receptorów 5HT₂ niż D₂ w modelu <i>in vivo</i>.</p> <p>Badania elektrofizjologiczne wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznym układu mezo limbicznego (A10), mając jednocześnie niewieki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. Olanzapina osłabiała warunkowy odruch unikania, będący testem aktywności przeciwpsychotycznej, w dawkach mniejszych niż wymagane do wywołania katalepsji, zjawiska wskazującego na występowanie związanych z aktywnością motoryczną działań niepożądanych. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych, olanzapina zwiększa odpowiedź w teście „anksjolitycznym”.</p> <p>W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu z pojedynczą dawką doustną (10 mg) z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) olanzapina powodowała większe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż receptorów dopaminergicznym D₂. Ponadto, badania z zastosowaniem tomografii emisyjnej pojedynczymi fotonami (SPECT), przeprowadzonym u pacjentów chorych na schizofrenię, wykazało mniejsze wysycenie zlokalizowanych w prążkowiu receptorów D₂ u pacjentów odpowiadających na leczenie olanzapiną niż u pacjentów odpowiadających na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi lub rysperydonem, natomiast porównywalne do tego, jakie zaobserwowano u pacjentów odpowiadających na leczenie klozapiną.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Dorośli</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olanzapina jest wskazana w leczeniu schizofrenii. - Olanzapina jest skuteczna w długotrwałym leczeniu podtrzymującym poprawę kliniczną u pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie w początkowej fazie terapii. - Olanzapina jest wskazana w leczeniu epizodów manii o nasileniu średnim do ciężkiego. - U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano odpowiedź na leczenie olanzapiną, olanzapina wskazana jest w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych.
Dawkowanie	<p>Dorośli</p> <p><i>Schizofrenia</i>: zalecana dawka początkowa olanzapiny wynosi 10 mg/dobę.</p> <p><i>Epizod manii</i>: dawka początkowa wynosi 15 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza w monoterapii lub 10 mg na dobę w terapii skojarzonej.</p> <p><i>Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych</i>: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg/dobę.</p> <p>U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę) i w przypadku wskazań klinicznych, zastosować dodatkowe leczenie objawów związanych z zaburzeniami nastroju.</p> <p>Podczas leczenia schizofrenii, epizodów manii i w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych, dawkę dobową można następnie dostosować w zależności od stanu klinicznego pacjenta w zakresie 5 do 20 mg/dobę. Zwiększenie dawki ponad zalecaną dawkę początkową jest zalecane tylko po odpowiedniej ponownej ocenie stanu klinicznego i powinno być dokonywane nie częściej niż co 24 godziny.</p>

Kategoria	Opis
	<p>Olanzapina może być podawana niezależnie od posiłków, ponieważ pokarm nie wpływa na jej wchłanianie. W przypadku planowanego zakończenia leczenia olanzapiną należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku.</p> <p>Tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej produktu leczniczego Olanzapine Lekam należy umieścić w jamie ustnej, gdzie szybko ulegnie rozpuszczeniu w ślinie, co ułatwi jej połknięcie. Usunięcie z jamy ustnej tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej w stanie nienaruszonym jest trudne. Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej jest krucha, należy ją zażyć natychmiast po otwarciu blistra. Można ją również rozpuścić w pełnej szklance wody lub w innym odpowiednim napoju (sok pomarańczowy, sok jabłkowy, mleko lub kawa) tuż przed podaniem.</p> <p>Olanzapina w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej jest biorównoważna z olanzapiną w postaci tabletek, przy czym szybkość i stopień wchłaniania są podobne. Częstość stosowania jest taka sama jak w przypadku olanzapiny w postaci tabletek. Olanzapina w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może być stosowana zamiennie z olanzapiną w postaci tabletek.</p> <p>Dzieci i młodzież Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności olanzapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W krótkotrwałych badaniach przeprowadzonych u młodocianych pacjentów odnotowano większy przyrost masy ciała, większe zmiany stężenia lipidów i prolaktyny niż w badaniach przeprowadzonych u pacjentów dorosłych.</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku Mniejsza dawka początkowa (5 mg/dobę) nie jest rutynowo zalecana, jednak powinna być rozważana u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej, o ile przemawiają za tym czynniki kliniczne.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (5 mg). W przypadkach umiarkowanej niewydolności wątroby (marskość, klasa A lub B w skali Child-Pugh), dawka początkowa powinna wynosić 5 mg i być ostrożnie zwiększana.</p> <p>Płeć Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów płci żeńskiej nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów płci męskiej.</p> <p>Osoby palące Dawka początkowa i zakres stosowanych dawek u pacjentów niepalących nie wymagają rutynowej korekty w porównaniu z dawkami stosowanymi u pacjentów palących.</p> <p>W przypadku istnienia więcej niż jednego czynnika, który mógłby spowodować spowolnienie metabolizmu (płeć żeńska, podeszły wiek, niepalenie tytoniu) należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. U tych pacjentów zwiększanie dawki, jeżeli wskazane, powinno być przeprowadzane z zachowaniem ostrożności.</p>

2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości dwukrotnie wydawała opinię odnośnie zasadności finansowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum we wskazaniach pozarejestacyjnych. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze opinie RP dotyczące stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum we wskazaniach pozarejestacyjnych wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Choroba Huntingtona	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas, donepezilum,</p> <p>haloperidolum, olanzapinum, prednisonum, quetiapinum, rivastigminum, tacrolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas, donepezilum, haloperidolum, olanzapinum, prednisonum, quetiapinum, rivastigminum, tacrolimusum we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) W leczeniu objawowym zaburzeń towarzyszących chorobie Huntingtona tradycyjnie stosuje się między innymi leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol i olanzapinę. Obserwacje kliniczne wskazują, że leki te mogą być skuteczne w leczeniu objawów płaswiczych oraz zaburzeń psychicznych towarzyszących chorobie Huntingtona jednakże w chwili obecnej nie ma danych wysokiej jakości świadczące o skuteczności tego typu postępowania. Jednakże według informacji pochodzących z licznych badań otwartych można oczekiwać pozytywnego efektu klinicznego. Co więcej zdaniem klinicystów leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii choroby Huntingtona (Burgunder, 2011). Także, według ostatnich rekomendacji AAN (Armstrong 2012) również zwraca się uwagę, że leki przeciwpsychotyczne z względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne mogą być ważną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Huntingtona.</p> <p>(...)</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
Choroba Huntingtona	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 13 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum oraz olanzapinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w leczeniu choroby Huntingtona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Choroba Huntingtona jest genetycznie uwarunkowana mutacjami w chromosomie 4. Objawy choroby pojawiają się zazwyczaj między 30 a 50 rokiem życia, nasilają się wraz z wiekiem doprowadzając do znacznego upośledzenia funkcjonowania pacjenta. W leczeniu objawowym zaburzeń towarzyszących chorobie Huntingtona tradycyjnie stosuje się między innymi leki przeciwpsychotyczne, w tym haloperidol i olanzapinę. Obserwacje kliniczne wskazują, że leki te mogą być skuteczne w leczeniu objawów płasawicznych oraz zaburzeń psychicznych towarzyszących chorobie Huntingtona jednakże w chwili obecnej nie ma danych wysokiej jakości świadczące o skuteczności tego typu postępowania. Jednakże według informacji pochodzących z licznych badań otwartych można oczekiwać pozytywnego efektu klinicznego. Co więcej zdaniem klinicystów leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii choroby Huntingtona (Burgunder, 2011). Także, według ostatnich rekomendacji AAN (Armstrong 2012) również zwraca się uwagę, że leki przeciwpsychotyczne z względu na wieloletnie doświadczenie kliniczne mogą być ważną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby Huntingtona.</p>

2.2. Problem zdrowotny

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

2.2.1. Choroba Huntingtona

ICD-10: G10 Choroba Huntingtona
G10.1 Płasawica Huntingtona

Definicja, etiologia i patogenez

Choroba Huntingtona jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominującą, cechującą się ruchami płasawicznymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości.

Przyczyną choroby jest nadmierna ekspansja regionu powtórzeń CAG w obrębie genu HTT. Allele patogenne zawierają >36 powtórzeń CAG. Większa liczba powtórzeń wiąże się z wcześniejszym początkiem klinicznym. Postać o początku w wieku młodzieńczym występuje zazwyczaj u osób mających >60 powtórzeń CAG. Zmiany patologiczne obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy płasawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABA-ergicznego.

Epidemiologia

Częstość występowania wynosi 4–8/100 000.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Głównym objawem są ruchy płasawicze. Charakterystyczne jest również otępienie z postępującymi zaburzeniami pamięci. Napięcie mięśni jest zmniejszone, z wyjątkiem tzw. postaci Westphala (początek choroby w dzieciństwie), w której stwierdza się bezruch i sztywność. Często obserwuje się zjawisko antycypacji (głównie przy dziedziczeniu od ojca), polegające na coraz wcześniejszym ujawnianiu się choroby w kolejnych pokoleniach. Zależy to od wzrastającej z pokolenia na pokolenie liczby powtórzeń CAG.

W podstawowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się nieprawidłowości. W TK i MR – poszerzenie układu komorowego z charakterystycznym obrazem komór bocznych w kształcie skrzydeł motyla, wynikającym z zaniku jąder ogoniastych. PET ujawnia zwolnienie metabolizmu w jądrze ogoniastym, skorupie i korze.

Przebieg choroby jest powolny, postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą również występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia.

Zaburzenia połykania powodujące zachłystowe zapalenie płuc są przyczyną śmierci w 85% przypadków.

Diagnostyka

Wstępne rozpoznanie ustala się na podstawie rodzinnego występowania choroby i triady objawów: ruchów płasawicznych, otępienia i zaburzeń osobowości. Rozpoznanie potwierdza analiza DNA (stwierdzenia nadmiernej liczby powtórzeń trinukleotydowych CAG w obrębie genu HD).

Rozpoznanie różnicowe:

- inne choroby dziedziczne – neuroakantocytoza, choroba Wilsona, typ 17 ataksji rdzeniowo-mózdkowej, choroba podobna do choroby Huntingtona (ang. *Huntington disease-like 2*, HDL2);
- objawowe ruchy płasawicze (wtórne);
- zakażenia i choroby autoimmunologiczne – płasawica Sydenhama, zapalenie mózgu, toczeń rumieniowaty układowy;
- leki – lewodopa, leki cholinolityczne;
- zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne – płasawica ciężarnych, doustne środki antykoncepcyjne;
- choroby naczyniowe – udar mózgu w okolicy jądra niskowzgórzowego.

Leczenie

Leczenie jest wyłącznie objawowe i obejmuje:

- rehabilitację ruchową (zwłaszcza chodu), ćwiczenia logopedyczne;
- wsparcie psychologiczne;
- leczenie farmakologiczne w celu zmniejszenia ruchów płasawicznych;
 - leki wpływające na metabolizm dopaminy – tetrabenazyna do 100 mg/dzień;
 - leki wpływające na układ glutaminergiczny – ryluzol 200 mg/dzień, amantadyna 300–400 mg/dzień.
- leczenie przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (u 10–15% chorych występują objawy psychotyczne);
- lewodopa w małych dawkach – w wariacie Westphala.

Rokowanie

Chorzy przeżywają 15–20 lat od początku choroby.

(Szczeklik 2014)

2.3. Technologie alternatywne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

Wśród innych leków dostępnych i stosowanych w ocenianym wskazaniu, na podstawie odnalezionych opracowań dotyczących praktyki klinicznej, znajdują się:

- **inne leki przeciwpsychotyczne**, np.: closapinum, chlorpromazinum, risperidonum, quetiapinum, sulpiridum, amisulpiridum, risperidonum

- **tetrabenazinum**,

- **leki przeciwdepresyjne**, np.: citalopramum, fluoxetinum, sertralinum, paroxetinum, amitriptylinum, mirtazapinum, duloxetinum, venflaxinum,

- **leki normotymiczne (stabilizatory nastroju)**, w tym **leki przeciwdrgawkowe**, np.: natri valproas, carbamazepinum, lamotriginum,

- inne leki zmniejszające ruchy płasawicze, np.: amantadinum, levetriacetamum, clonazepamum, diazepamum, benzodiazepiny,
- leki stosowane w leczeniu bradykinezji: agoniści dopaminy, np. levodopa, apomorphinum.

2.4. Opinie eksperckie

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

Do dnia przekazania opracowania otrzymano 1 opinię ekspercką spośród próśb wysłanych do ekspertów.

Poniżej przedstawiono opinię ekspercką dotyczącą zasadności finansowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym. Otrzymana opinia ekspercka wskazuje na ugruntowaną pozycję substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona, jak również na dobrą relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do obu substancji czynnych.

Tabela 4. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna	Argumenty za finansowaniem	Argumenty przeciwko finansowaniu	Stanowisko własne
choroba Huntingtona				
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	haloperidolum	Tak, merytorycznie uzasadnione.	Nie ma żadnych argumentów, żeby nie były finansowane. Brak argumentów, lek powinien być finansowany.	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są o wielu lat zalecane do stosowania w wymienionych zespołach chorobowych. W pełni popieram stanowisko dotyczące ich finansowania ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach. Blokuje receptory dopaminergiczne, jest uznanym lekiem stosowanym do leczenia ruchów płasawicznych.
	olanzapinum			

Tabela 5. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
choroba Huntingtona			
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	haloperidolum	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są stosowane już od dawna. Ich skuteczność została potwierdzona w praktyce klinicznej. Informacje odnośnie ich stosowania zamieszczone są w podręcznikach neurologii, np. Terapia w chorobach układu nerwowego pod red. W. Kozubskiego PZWL 2016.	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są stosowane już od dawna. Ich bezpieczeństwo została potwierdzona w praktyce klinicznej. Ryzyko występowania objawów niepożądanych zostało przedstawione w ChPL.
	olanzapinum		

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
choroba Huntingtona		
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	haloperidolum	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do w/w produktów leczniczych jest dobra.
	olanzapinum	

Tabela 7. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym.

Ekspert	Substancja czynna	Alternatywne technologie medyczne
choroba Huntingtona		
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	haloperidolum	Inne neuroleptyki, np. klozapina.
	olanzapinum	

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: American Neurological Association (ANA), American Academy of Neurology (AAN), Association of British Neurologists (ABN), Australian and New Zealand Association of Neurologists (ANZAN), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), Canadian Neurological Society (CNS), European Academy of Neurology (EAN), European Huntington Disease Association (EHDA), Huntington Study Group (HSG), International Huntington Association (IHA), Mayo Clinic, New Zealand Guidelines Group (NZGG), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Health Service (NHS), National Guideline Clearinghouse (NCG), Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona (PSCH), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowe 2 zalecenia praktyki klinicznej dotyczące stosowania substancji czynnych: **haloperidolum**, **olanzapinum** w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona (Mayo Clinic 2014, NHS 2014). Zalecenie te wskazują na możliwość stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum u pacjentów z chorobą Huntingtona w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz w leczeniu drażliwości, wahań nastroju, czy psychozy.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania haloperidolum, olanzapinum w leczeniu choroby Huntingtona.

Rekomendacje	Treść rekomendacji
choroba Huntingtona	
Mayo Clinic 2014 (Mayo Clinic, USA) Zalecenia leczenia choroby Huntingtona Metodyka powstania rekomendacji: nie opisano. Ograniczenia: brak wyznaczenia siły zaleceń oraz określenia jakości dowodów.	Haloperidolum - zalecenia wskazują, że leki zawierające tę substancję czynną mogą być stosowane w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz że leki te mogą wywołać pogorszenie mimowolnych skurczów (dystonia) i sztywność mięśni. Olanzapinum - zalecenia wskazują, że stosowanie olanzapinum może powstrzymać gwałtowne wybuchy, pobudzenie i inne objawy zaburzenia nastroju lub psychozy. Jednocześnie wskazują, że olanzapinum może powodować występowanie różnych zaburzeń ruchowych.
NHS 2014 (National Health Service, Wielka Brytania) Zalecenia leczenia choroby Huntingtona Metodyka powstania rekomendacji: nie opisano. Ograniczenia: brak wyznaczenia siły zaleceń oraz określenia jakości dowodów.	Haloperidolum - zalecenia nie wskazują żadnej informacji na temat stosowania haloperidolum w leczeniu choroby Huntingtona. Olanzapinum - wytyczne wskazują na stosowanie olanzapinum jako leku stabilizującego nastrój w leczeniu drażliwości oraz wahań nastroju, szczególnie w połączeniu z walproinianem sodu oraz lamotryginą. - możliwość stosowania olanzapinum jako leku tłumiącego mimowolne zaburzenia ruchowe.

Ponadto odnaleziono 1 artykuł przeglądowy oparty na przeglądzie systematycznym piśmiennictwa, dotyczący leczenia farmakologicznego pacjentów z chorobą Huntingtona (**Mason 2016**). Produkty lecznicze zawierające **olanzapinum** przepisywane są powszechnie w celu opanowania płasawicy w przebiegu choroby Huntingtona. Olanzapinum jest generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów. Przyjmowanie olanzapinum związane jest z przyrostem masy ciała oraz sedacją, co jest korzystne w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona ze względu na występującą utratę masy ciała oraz zaburzenia snu w przebiegu tej choroby. Wskazano, że pomimo

stosowania **haloperidolum** w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona, jego znaczenie terapeutyczne jest mniejsze.

2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in.: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, LBI-HTA – Ludwig Boltzman Institut fuer Health Technology Assessment, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w ocenianym wskazaniu.

3. Analiza kliniczna

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMIt przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed i Cochrane Library (25.05.2016) oraz Embase (30.05.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-434-19/2013. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, serie przypadków i opisy przypadków.

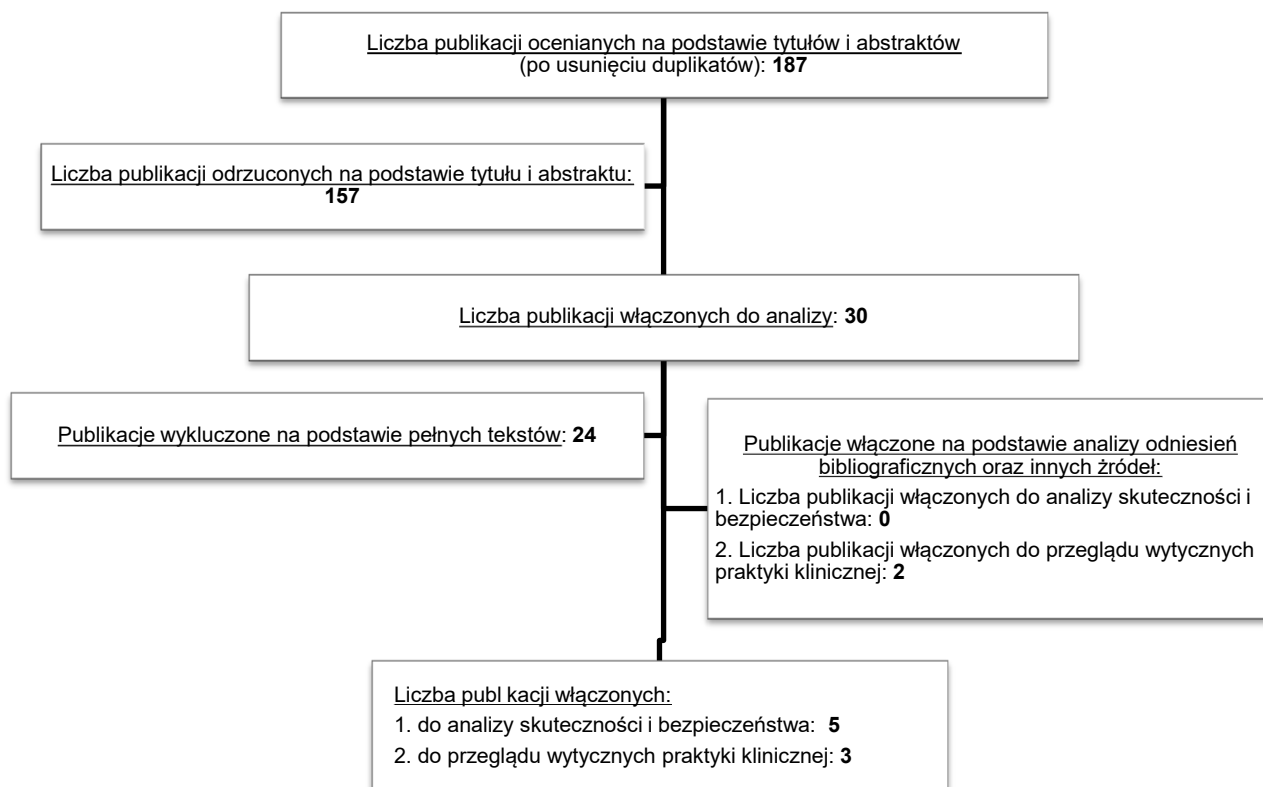
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 9. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci z chorobą Huntingtona	–
<u>Interwencje</u> : haloperidolum, olanzapinum	–
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośredniego porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania</u> : - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	–

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych haloperidolum, olanzapinum we wskazaniu: choroba Huntingtona. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 5 publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego:

- 1 badanie obserwacyjne u pacjentów z chorobą Huntingtona (Desamericq 2014),
- 4 opisy przypadków (Raj 2015, Nagel 2014, Sengul 2014, Edlinger 2013).

Na podstawie badań włączonych do analizy można stwierdzić, że substancje czynne haloperidolum, olanzapinum stosowane są u pacjentów z chorobą Huntingtona w leczeniu: objawów psychotycznych i objawów behawioralnych. Włączone badania wskazują na częstsze stosowanie olanzapinum (Desamericq 2014, Sengul 2014, Edlinger 2013) w porównaniu do haloperidolum (Raj 2015). W jednej publikacji opisano pacjenta, któremu podawano zarówno haloperidolum, jak i olanzapinum (Nagel 2014).

Na podstawie danych z ChPL dotyczących bezpieczeństwa stosowania haloperidolum najczęstszymi działaniami niepożądanymi były (w procentach): zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%), zaburzenia psychotyczne (9%), depresja (8%), zwiększenie masy ciała (8%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), senność (5%).

Na podstawie danych z ChPL dotyczących stosowania olanzapinum do najczęściej występujących (obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów) działań niepożądanych u pacjentów dorosłych należały: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i trójglicerydów, cukromocz, wzmożone łaknienie, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie oraz obrzęki.

Badania obserwacyjne

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu.

Tabela 10. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
Desamericq 2014 Źródła finansowania: Jeden z autorów (PM) otrzymał grant/wsparcie badania od EUSA Pharma	<u>Cel badania:</u> analiza porównawcza skuteczności wybranych leków przeciwpsychotycznych i pokrewnych w zapobieganiu progresji choroby Huntingtona <u>Rodzaj badania:</u> Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne, na podstawie rejestru the Huntington French Speaking Network (HFSG) <u>Miejsce badania:</u> Francja i Belgia, 13 ośrodków <u>Czas trwania badania:</u> 2002–2010 (8 lat)	<u>Interwencja:</u> - leki przeciwpsychotyczne i pokrewne: dibenzodiazepiny (głównie olanzapinum), risperidonum, tetrabenazinum, benzamidy. <u>Dawkowanie i sposób podania:</u> bd	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z potwierdzoną genetycznie chorobą Huntingtona (≥ 37 powtórzeń CAG), którzy podlegali przynajmniej jednej ocenie wg skali UHDRS <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	<u>Populacja:</u> Pacjenci z chorobą Huntingtona (francuskojęzyczni) n = 956 pacjentów z potwierdzoną genetycznie chorobą Huntingtona, w tym: 602 pacjentów otrzymywało leki przeciwpsychotyczne lub pokrewne	- Ocena skuteczności leczenia na podstawie skali UHDRS: 1) umiejętności motoryczne; 2) umiejętności poznawcze – test interferencyjny Stroopa, test SDMT (Symbol Digit Modalities Test), test płynności werbalnej; 3) umiejętności behawioralne; 4) umiejętności funkcjonalne – TFC (Total Functional Capacity), skala niezależności funkcjonalnej, skala oceny funkcjonalnej. - zmiany masy ciała wyrażone jako BMI (body mass index)	6/8

Desamericq 2014

Wieloośrodkowe badanie retrospektywne przedstawia analizę porównawczą oceny skuteczności wybranych leków przeciwpsychotycznych i pokrewnych stosowanych w zapobieganiu progresji choroby Huntingtona u francuskojęzycznych pacjentów. W badaniu nie przedstawiono bezpośrednio wyników oceniających skuteczność olanzapinum, natomiast zaprezentowano wyniki zbiorcze dla pacjentów otrzymujących dibenzodiazepiny. W przypadku stosowania dibenzodiazepin podawano głównie olanzapinum, lecz nie określono jej udziału w tej grupie leków.

U 602 pacjentów z chorobą Huntingtona stosowano leki przeciwpsychotyczne lub pokrewne. Do najczęściej przepisywanych leków należały: **dibenzodiazepiny** (38%, głównie **olanzapinum**), risperidonum (13%), tetrabenazinum (12%) oraz benzamidy (12%). U 64% z tych pacjentów, leki przeciwpsychotyczne lub pokrewne były stosowane z powodu występowania płasawicy i innych zaburzeń behawioralnych (drażliwość, agresywność, pobudzenie).

W zakresie oceny umiejętności motorycznych i behawioralnych nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi. Odnotowano znamienne wolniejsze ($p < 0,05$) obniżanie się całkowitych umiejętności funkcjonalnych u pacjentów przyjmujących dibenzodiazepiny w porównaniu do innych analizowanych opcji terapeutycznych (średnia różnica: 0,41 punktu na rok vs. risperidonum oraz 0,54 punktu na rok vs. tetrabenazinum).

W zakresie oceny umiejętności poznawczych ocenianych w testach: test SDMT, test rozpoznawania kolorów Stroopa oraz test interferencyjny Stroopa, odnotowano znamienne lepsze ($p < 0,05$) wyniki u pacjentów, którym podano dibenzodiazepiny w porównaniu do pacjentów, którym podano benzamidy, odpowiednio średnio o 1,02, 1,99 oraz 1,42 punktów na rok ($\pm SE$).

Szczegółowe porównanie skuteczności analizowanych w badaniu opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Table 3. Pairwise comparisons of effectiveness during the treatment period.

		Dibenzodiazepines	Risperidone	Tetrabenazine
Motor score (n = 305)	Risperidone	0.05 ± 1.06		
	Tetrabenazine	-2.15 ± 1.29	-2.21 ± 1.53	
	Benzamides	-1.77 ± 1.21	-1.82 ± 1.46	0.39 ± 1.64
Behavioural score (n = 305)	Risperidone	-0.65 ± 0.93		
	Tetrabenazine	-1.10 ± 1.04	0.55 ± 1.26	
	Benzamides	0.52 ± 1.06	1.17 ± 1.28	0.62 ± 1.36
Functional scores				
Functional Assessment Scale (n = 301)	Risperidone	-0.55 ± 0.33		
	Tetrabenazine	-0.09 ± 0.38	0.45 ± 0.46	
	Benzamides	-0.61 ± 0.36	-0.06 ± 0.44	-0.51 ± 0.48
Independence scale (n = 297)	Risperidone	-0.16 ± 0.85		
	Tetrabenazine	-1.10 ± 0.97	-0.93 ± 1.18	
	Benzamides	-0.17 ± 0.92	0.00 ± 1.14	0.93 ± 1.23
Total Functional Capacity (n = 301)	Risperidone	-0.41 ± 0.17 * †		
	Tetrabenazine	-0.54 ± 0.19 *	-0.13 ± 0.24	
	Benzamides	-0.31 ± 0.19	0.10 ± 0.23	0.23 ± 0.25
Cognitive scores				
Literacy fluency 1 mn (n = 210)	Risperidone	0.34 ± 0.74		
	Tetrabenazine	1.19 ± 0.74	0.84 ± 0.95	
	Benzamides	-0.79 ± 0.74	-1.13 ± 0.95	-1.97 ± 0.94 *
SDMT (n = 201)	Risperidone	0.67 ± 0.57		
	Tetrabenazine	0.06 ± 0.55	-0.61 ± 0.72	
	Benzamides	-1.02 ± 0.49 *	-1.70 ± 0.68 *	-1.08 ± 0.67
Stroop colour (n = 201)	Risperidone	0.22 ± 0.93		
	Tetrabenazine	0.47 ± 0.92	0.24 ± 1.20	
	Benzamides	-1.99 ± 0.85 *	-2.21 ± 1.15	-2.46 ± 1.14 *
Stroop word (n = 206)	Risperidone	0.49 ± 1.38		
	Tetrabenazine	0.84 ± 1.36	0.35 ± 1.78	
	Benzamides	-1.80 ± 1.27	-2.29 ± 1.70	-2.63 ± 1.69
Stroop interference (n = 205)	Risperidone	0.03 ± 0.73		
	Tetrabenazine	0.63 ± 0.71	0.60 ± 0.94	
	Benzamides	-1.42 ± 0.66 *	-1.45 ± 0.90	-2.05 ± 0.88 *

Adjusted difference (line minus column) in mean change per year ± standard error.

SDMT: Symbol digit modality test.

*P < 0.05.

† Scores were reversed if necessary (change under risperidone minus the change under dibenzodiazepines = -0.41); the mean evolution of TFC was greater with dibenzodiazepines than with risperidone.

doi:10.1371/journal.pone.0085430.t003

Opisy przypadków

Raj 2015

Trójlekowa terapia skojarzona z użyciem **haloperidolum** u 17-letniego pacjenta płci męskiej z potwierdzoną w wywiadzie oraz genetycznie chorobą Huntingtona. U pacjenta obserwowano objawy psychiatryczne, które wystąpiły wcześniej niż ma to miejsce w naturalnym przebiegu choroby. Diagnoza: choroba Huntingtona z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, obecnie – epizod maniakalny z objawami psychotycznymi. Przed zastosowaniem leczenia pacjent uzyskał 32 punkty w skali manii Younga (YMRS, ang. Young Mania Rating Scale) oraz 6 punktów – w skali CGI (ang. Clinical Global Impression). Pacjenta hospitalizowano i rozpoczęto leczenie podając divalproatum (1500 mg/dzień) w celu stabilizacji nastroju, **haloperidolum** (10 mg/dzień) w celu opanowania objawów psychotycznych oraz lorazepamum (4 mg/dzień) jako lek nasenny.

Po 4 tygodniach leczenia uzyskano satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie w zakresie objawów psychosomatycznych (zmniejszenie o ok. 50%). Pacjent uzyskał 17 punktów w skali YMRS i 2 punkty w skali CGI. Ponadto w trakcie leczenia farmakologicznego pacjent otrzymał indywidualną psychoterapię wspierającą. Po 4 tygodniach leczenia obserwowano poprawę stanu pacjenta, tj. stabilność nastroju, zanik występowania urojeń. Pacjenta wypisano ze szpitala i zaproponowano dalszą opiekę lekarską.

Nagel 2014

Pacjentka (44 lata) z genetycznie potwierdzoną chorobą Huntingtona, u której nie stwierdzono zaburzeń motorycznych i poznawczych, natomiast obserwowano ostrą lub ciężką psychozę, która mogła być objawem charakterystycznym dla choroby Huntingtona. Początkowo pacjentka otrzymywała **haloperidolum** oraz lorazepam (po 10 mg) ze względu na próbę samobójczą, a także na występujące stan lękowy i dezorientację. Dawki zostały powtórzone ze względu na występujący poważny stan pobudzenia. Kolejnego dnia pacjentka zgłosiła urojenia; stan taki pacjentka obserwowała miesiąc przed przyjęciem do szpitala. W momencie zdiagnozowania organicznych zaburzeń urojeniowych (podobnych do schizofrenii), rozpoczęto stosowanie **olanzapinum** (dawka początkowa: 10 mg, dawka końcowa: 25 mg) oraz lorazepam (dawka początkowa: 1,5 mg, dawka końcowa (13 dni później): 0 mg). Podczas tego leczenia u pacjentki ponownie pojawiły się objawy psychotyczne, więc zwiększono dawkę lorazepamu (do 3 mg) oraz podawano **haloperidolum** (5 mg). Po 34 dniach leczenia szpitalnego objawy psychozy ustąpiły całkowicie i pacjentkę wypisano.

Sengul 2014

Pacjentka w wieku 28 lat, u której od 4 lat występowały objawy psychotyczne. W historii rodziny nie występowały zaburzenia psychiatryczne. Pacjentka była 2-krotnie hospitalizowana. Podczas pierwszej hospitalizacji leczenie polegało na podaniu **olanzapinum** (dawka początkowa: 10 mg/dzień, następnie zwiększana do 20 mg/dzień). Następnie ze względu na utrzymujące się objawy psychotyczne dołączono risperidonum (2 mg/dzień), którego podawanie przerwano ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych. Podczas drugiej hospitalizacji rozpoczęto podawanie clozapinum (25 mg/dzień) oraz obniżono dawkę **olanzapinum** (do 10 mg/dzień). Po 3 tygodniach przerwano podawanie **olanzapinum**, a dawkę clozapinum zwiększono do 300 mg/dzień. Objawy psychotyczne ustąpiły, natomiast obserwowano objawy neurologiczne. Ostatecznie u pacjentki potwierdzono genetycznie chorobę Huntingtona. Aktualnie leczenie polega na podawaniu clozapinum (300 mg/dzień) oraz amitriptylinum (25 mg/dzień).

Edlinger 2013

Opis przypadku pacjenta (39 lat) z chorobą Huntingtona, u którego leczono objawy psychotyczne i zaburzenia behawioralne. W leczeniu zastosowano: **olanzapinum** (20 mg/dzień), risperidonum (6 mg/dzień) i amisulpridum (800 mg/dzień), jednak nie uzyskano poprawy ani w zakresie objawów psychopatologicznych, ani w zakresie płasawicy. Ostatecznie wprowadzono inną terapię skojarzoną (clozapinum, aripiprazolum, reboksetinum).

3.2.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie ChPL

3.2.1.1. Haloperidolum

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie ChPL Haloperidol WZF (HALOPERIDOL WZF, 1 mg, 5 mg, tabletki).

Dane zamieszczone poniżej obejmują wszystkie postaci haloperydolu, w tym dekanonian haloperydolu.

Bezpieczeństwo haloperydolu oceniano u 284 pacjentach biorących udział w 3 badaniach kontrolowanych placebo oraz u 1295 pacjentów stosujących haloperydol, którzy brali udział w 16 badaniach klinicznych, podwójnie zaślepionych, z lekiem porównawczym w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo haloperydolu dekanonianu oceniano u 410 pacjentów, którzy brali udział w 3 badaniach porównawczych (jedno porównujące haloperydol z flufenazyną i dwa porównujące dekanonian haloperydolu z postacią doustną), w 9 badaniach otwartych i 1 badaniu analizującym reakcję na dawkę.

W oparciu o zsumowane dane dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane z powyższych badań, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były (w procentach): zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%), zaburzenia psychotyczne (9%), depresja (8%), zwiększenie masy ciała (8%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), senność (5%).

Włączając wyżej wymienione, następujące działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych oraz przeprowadzonych po wprowadzeniu haloperydolu i dekanonianu haloperydolu do sprzedaży.

Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane wywołane stosowaniem haloperidolum na podstawie ChPL Haloperidol WZF.

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Leukopenia
Częstość nieznana	Agranulocytoza, Neutropenia, Pancytopenia, Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Rzadko	Hiperprolaktynemia
Częstość nieznana	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często	Pobudzenie, Bezsenność
Często	Depresja, Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często	Stan splątania, Zmniejszenie l bido, Utrata l bido, Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia pozapiramidowe, Hiperkineza, Ból głowy
Często	Dyskinezy późne, Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, Dystonia, Dyskineza, Akatyzja, Spowolnienie ruchowe, Hipokineza, Hipertonie, Senność, Maskowatość twarzy, Drżenie, Zawroty głowy
Niezbyt często	Drgawki, Parkinsonizm, Akineza, Objaw koła zębatego, Sedacja, Mimowolne skurcze mięśni
Rzadko	Zaburzenia ruchowe, Złośliwy zespół neuroleptyczny, Oczopląs
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia
Niezbyt często	Zamazane widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Tachykardia
Częstość nieznana	Migotanie komór, <i>Torsade de pointes</i> , Częstoskurcz komorowy, Skurcze dodatkowe
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne, Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Bezdech
Rzadko	Skurcz oskrzeli
Częstość nieznana	Obrzęk krtani, Skurcz krtani
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Zaparcie, Suchość w ustach, Nadmierne wydzielanie śliny, Nudności, Wymioty
Zaburzenia wątroby	
Często	Nieprawidłowe wyn ki testów czynnościowych wątroby
Niezbyt często	Zapalenie wątroby, Żółtaczka
Częstość nieznana	Ciężka niewydolność wątroby, Zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło, Pokrzywka, Świąd, Nadmierne pocenie się

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Częstość nieznana	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, Złuszczające się zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Kręcz szyi, Drżenie mięśniowe, Skurcze mięśni, Sztywność mięśniowo-szkieletowa
Rzadko	Szczękościsk, Fascykulacje
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia leku u noworodka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia erekcji
Niezbyt często	Brak miesiączki, Bolesne miesiączkowanie, Mlekokot, Dyskomfort w obrębie piersi, Ból piersi
Rzadko	Krwotok miesiączkowy, Zaburzenia menstruacji, Zaburzenia seksualne
Częstość nieznana	Ginekomastia, Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Zaburzenia chodu, Hipertermia, Obrzęk
Częstość nieznana	Nagły zgon, Obrzęk twarzy, Hipotermia
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała, Zmniejszenie masy ciała
Rzadko	Wydłużenie odstępu QT w obrazie elektrokardiogramu

Dodatkowe informacje

Odnotowano wpływ na serce, taki jak wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*, zaburzenia komorowe, w tym migotanie komór i częstoskurcz komorowy oraz zatrzymanie serca. Mogą być częstsze po zastosowaniu dużych dawek i u pacjentów predysponowanych.

U pacjentów przyjmujących haloperidol odnotowywano martwicę toksyczno-rozplywną naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona. Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana.

Odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich związanej ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych – częstość nieznana.

3.2.1.2. Olanzapinum

Działania niepożądane przedstawiono na podstawie ChPL Olanzapine Lekam (olanzapinum, 5, 10, 15 i 20 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej).

Dorośli

Najczęściej występujące (obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów) działania niepożądane związane ze stosowaniem olanzapinum w badaniach klinicznych, to: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i trójglicerydów, cukromocz, wzmożone łaknienie, zawroty głowy, akatyzja, parkinsonizm, dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwocholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie oraz obrzęki.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

Poniższa tabela została opracowana na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz obserwacji z badań klinicznych i przedstawia działania niepożądane oraz wyniki badań laboratoryjnych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane u dorosłych wywołane stosowaniem olanzapinum na podstawie ChPL Olanzapine Lekam.

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Eozynofilia
Niezbyt często	Leukopenia, Neutropenia
Częstość nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcja alergiczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała ¹
Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu ^{2,3} , Zwiększenie stężenia glukozy ⁴ , Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{2,5} , Cukromocz, Wzmoczone łaknienie
Częstość nieznana	Wystąpienie cukrzycy lub nasilenie jej objawów z występującą sporadycznie kwasicyą ketonową lub śpiączką, część tych przypadków zakończyła się śmiercią, Hipotermia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność
Często	Zawroty głowy, Akatyzyja ⁶ , Parkinsonizm ⁶ , Dyskineza ⁶
Rzadko	Napady drgawek, przy czym w większości przypadków stwierdzono w wywiadzie drgawki lub czynniki ryzyka ich wystąpienia, Złośliwy zespół neuroleptyczny, Dystonia (w tym rotacyjne ruchy gałek ocznych), Późne dyskinezy, Objawy odstawienne ⁷
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia, Wydłużenie odcinka QTc
Częstość nieznana	Częstoskurcz komorowy/migotanie komór, nagły zgon
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne
Niezbyt często	Zakrzep z zatorami (w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Łagodne, przemijające działanie przeciwcholinergiczne, w tym zaparcia i suchość błony śluzowej jamy ustnej
Częstość nieznana	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Przejęciowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby (w tym wątrobowo-komórkowe, cholestatyczne uszkodzenie wątroby lub mieszana postać uszkodzenia wątroby)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości na światło słoneczne, Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, Zatrzymanie moczu
Częstość nieznana	Niemożliwość oddania moczu pomimo parcia
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienny u noworodków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia erekcji u mężczyzn, Zmniejszone libido u mężczyzn i kobiet
Niezbyt często	Brak miesiączki, Powiększenie piersi, Wydzielanie mleka u kobiet poza okresem, Karmienia, Ginekomastia lub powiększenie piersi u mężczyzn
Częstość nieznana	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Astenia, Zmęczenie, Obrzęk
Badania diagnostyczne	

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Bardzo często	Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ⁸
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, Zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny
Częstość nieznaną	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

1 - Obserwowano istotne klinicznie zwiększenie masy ciała we wszystkich wyjściowych kategoriach Indeksu Masy Ciała (ang. BMI, Body Mass Index). Przy krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 47 dni) zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 7\%$ występowało bardzo często (22,2%); o $\geq 15\%$ występowało często (4,2%) a o $\geq 25\%$ niezbyt często (0,8%). Przy długotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 48 tygodni) zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ i $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowych występowało bardzo często (odpowiednio 64,4%, 31,7% i 12,3%).

2 - Średni wzrost stężenia lipidów na czczo (cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów) był większy u pacjentów, u których nie występowały zaburzenia przemiany lipidów przed rozpoczęciem leczenia.

3 - Obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l). Zmiany początkowego stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 6,2$ mmol/l) występowały bardzo często.

4 - Obserwowano zwiększenie z wyjściowych prawidłowych wartości mierzonych na czczo ($< 5,56$ mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l). Zmiany początkowego stężenia glukozy na czczo z wartości granicznych ($\geq 5,56$ - < 7 mmol/l) do dużych wartości (≥ 7 mmol/l) występowały bardzo często.

5 - Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,69$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l). Zmiany stężenia trójglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,69$ - $< 2,26$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 2,26$ mmol/l) występowały bardzo często.

6 - W badaniach klinicznych częstość występowania parkinsonizmu i dystonii u pacjentów leczonych olanzapiną liczbowo była większa, jednak nie była statystycznie istotna w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. U pacjentów leczonych olanzapiną rzadziej stwierdzano parkinsonizm, akatyzję i dystonię niż u pacjentów leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami haloperidolu. Z powodu braku dokładnych informacji dotyczących wcześniejszego występowania u tych pacjentów ostrych i późnych ruchowych zaburzeń pozapiramidowych, obecnie nie można jednoznacznie stwierdzić, że olanzapina wywołuje mniej późnych dyskinez i (lub) innych późnych zaburzeń pozapiramidowych.

7 - W przypadku nagłego odstawienia olanzapiny donoszono o wystąpieniu takich ostrych objawów, jak pocenie się, bezsenność, drżenie, lęk, nudności i wymioty.

8 - W badaniach klinicznych trwających do 12 tygodni stężenie prolaktyny w osoczu przekraczało górną granicę normy u około 30% pacjentów leczonych olanzapiną, z prawidłową wartością początkową prolaktyny. U większości tych pacjentów wzrost stężenia był na ogół łagodny i pozostawał na poziomie poniżej dwukrotności górnej granicy normy.

Długotrwałe leczenie (co najmniej 48 tygodni)

Z biegiem czasu zwiększał się odsetek pacjentów, u których wystąpiły niepożądane zmiany o znaczeniu klinicznym w zakresie wzrostu masy ciała, glukozy, cholesterolu całkowitego/LDL/HDL lub trójglicerydów. U pacjentów dorosłych, którzy zakończyli leczenie w ciągu 9–12 miesięcy, szybkość wzrostu średniego stężenia glukozy we krwi zmniejszała się w przybliżeniu po 6 miesiącach.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji pacjentów

Podczas badań klinicznych obejmujących pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, leczeniu olanzapiną towarzyszyła zwiększona częstość zgonów oraz występowanie niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do placebo. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były nieprawidłowy chód i upadki. Często obserwowano zapalenie płuc, podwyższoną temperaturę ciała, letarg, rumień, halucynacje wzrokowe i nietrzymanie moczu.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których wystąpiła psychoza polekowa (agoniści dopaminy), bardzo często stwierdzano nasilenie objawów parkinsonizmu i omamy występujące częściej w porównaniu z placebo.

W jednym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rozpoznaniem epizodu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, skojarzone stosowanie walproinianu z olanzapiną wywołało neutropenię u 4,1% osób; duże stężenie walproinianu w osoczu mogło być czynnikiem wpływającym na jej wystąpienie. W trakcie stosowania olanzapiny z litem lub walproinianem zaobserwowano częstsze ($\geq 10\%$) występowanie drżenia, suchości błony śluzowej jamy ustnej, wzmożonego łaknienia i zwiększenia masy ciała. Często stwierdzano również zaburzenia mowy. W trakcie leczenia olanzapiną w skojarzeniu z litem lub diwalproeksem podczas ostrej fazy leczenia (do 6 tygodni), u 17,4% pacjentów zaobserwowano zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała. Długotrwałe (do 12 miesięcy) stosowanie olanzapiny w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi było związane ze zwiększeniem masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do początkowej masy ciała u 39,9% pacjentów.

Dzieci i młodzież

Olanzapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Chociaż nie przeprowadzono badań mających na celu porównanie młodzieży i pacjentów dorosłych, dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem młodzieży porównano do danych uzyskanych z badań z udziałem dorosłych pacjentów.

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie reakcji niepożądanych występujących z większą częstością u dorastających pacjentów (w wieku 13–17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub reakcji niepożądanych, które stwierdzono jedynie w trakcie krótkotrwałych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem młodzieży. Przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym ($\geq 7\%$) występuje częściej u populacji młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych przy zastosowaniu porównywalnych dawek. Wielkość przyrostu masy ciała oraz odsetek nastolatków, u których wystąpił przyrost masy ciała o znaczeniu klinicznym były większe w przypadku długotrwałego leczenia (co najmniej 24 tygodnie) niż w przypadku krótkotrwałego leczenia.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży wywołane stosowaniem olanzapinum na podstawie ChPL Olanzapine Lekam.

Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększenie masy ciała ⁹ , Zwiększenie stężenia trójglicerydów ¹⁰ , Wzmoczone łaknienie.
Często	Zwiększenie stężenia cholesterolu ¹¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Uspokojenie polekowe (w tym: nadmierna potrzeba normalnego snu, letarg, senność)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Suchość błon śluzowych jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT)
Badania laboratoryjne	
Bardzo często	Zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej, Wzrost gamma-glutamylotransferazy (GGT), Zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu ¹²

9 - Po krótkotrwałym leczeniu (mediana czasu trwania leczenia 22 dni) zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowych (kg) było bardzo częste (40,6%), wzrost o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowych był częsty (7,1%), i wzrost o $\geq 25\%$ był częsty (2,5%). Przy długotrwałym leczeniu (co najmniej 24 tygodnie), u 89,4% wystąpił wzrost masy ciała o $\geq 7\%$, u 55,3% o $\geq 15\%$, a u 29,1% o $\geq 25\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych.

10 - Obserwowane w przypadku zwiększenia początkowego stężenia mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 1,016$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l) oraz zmiany stężenia trójglicerydów mierzonego na czczo z wartości granicznych ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 1,467$ mmol/l).

11 - Zmiany obserwowane przy zwiększeniu początkowego stężenia cholesterolu całkowitego mierzonego na czczo z wartości prawidłowych ($< 4,39$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) były częste. Zmiany stężenia cholesterolu całkowitego na czczo z początkowych wartości granicznych ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) do dużych wartości ($\geq 5,17$ mmol/l) występowały bardzo często.

12 - O zwiększeniu stężenia prolaktyny w osoczu donoszono u 47,4% nastoletnich pacjentów.

3.3. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim. Ze względu na rzadkie występowanie choroby Huntingtona analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oparto na dowodach niższej jakości (badania obserwacyjne, opisy przypadków).

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

Poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: haloperidolum, olanzapinum¹. Produkty zawierające haloperidolum oraz olanzapinum są obecnie finansowane

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68)

w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym,.

Tabela 14. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną haloperidolum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml, 10 ml, 5909990239412	177.1. Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	2,28	2,39	3,34	3,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny	0
	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml, 10 ml, 5909990239412		2,28	2,39	3,34	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	1,00
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml, 1 but.po 10 ml, 5909990969319		4,32	4,54	5,49	3,34	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny	2,15
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml, 1 but.po 10 ml, 5909990969319		4,32	4,54	5,49	3,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	3,15
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg, 40 tabl. (2 blist.po 20 szt.), 5909990104017	177.2. Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	4,16	4,37	5,52	3,85	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny	1,67
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg, 40 tabl. (2 blist.po 20 szt.), 5909990104017		4,16	4,37	5,52	3,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	2,83
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990722617		10,26	10,77	14,42	14,42	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny	0
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg, 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.), 5909990722617		10,26	10,77	14,42	14,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	choroba Huntingtona	30%	4,33
	Decaldol, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 5 amp.po 1 ml, 5909990077311	177.3. Leki przeciwpsychotyczne - haloperidol do podawania pozajelitowego	27,43	28,80	35,62	35,62	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe		bezpłatny	0

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 15. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancję czynną olanzapinum na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Olanzapinum	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990806751	178.2, Leki przeciwpyschotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,08	29,48	38,11	38,11	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990806799		56,16	58,97	71,60	71,60		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 5909990806843		84,24	88,45	103,14	103,14			ryczałt	4,48
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990806881		112,32	117,94	134,57	134,57			ryczałt	5,97
	Egolanza, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990824076		39,21	41,17	49,80	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	3,39
	Egolanza, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990824106		79,92	83,92	96,55	96,55		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Egolanza, tabl. powł., 10 mg, 56 szt., 5909990827343		158,76	166,70	183,33	183,33		choroba Huntingtona	ryczałt	5,97
	Egolanza, tabl. powł., 5 mg, 56 szt., 5909991095666		79,38	83,35	95,98	95,98		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990710454		40,29	42,30	50,93	49,61			ryczałt	4,52
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990711161		84,67	88,90	101,52	99,21			ryczałt	5,51
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 tabl., 5909990711277		127,01	133,36	148,05	148,05			ryczałt	4,48
	Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 tabl., 5909990711444		169,34	177,81	194,44	194,44			ryczałt	5,97
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990697526		39,84	41,83	50,46	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	4,05
	Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg,		79,92	83,92	96,55	96,55		choroba	ryczałt	3,20

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	28 szt., 5909990697649							Huntingtona		
	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909991136451		39,85	41,84	50,47	49,61			ryczałt	4,06
	Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909991136475		79,92	83,92	96,55	96,55			ryczałt	3,20
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990896738		36,72	38,56	47,19	47,19		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olanzapina STADA, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990896745		75,60	79,38	92,01	92,01		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg, 28 tabl., 5909990793341		40,18	42,19	50,81	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	4,40
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5909990793365		84,89	89,13	101,76	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	5,75
	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990793389		84,89	89,13	101,76	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	5,75
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg, 98 szt., 5909991230586		139,75	146,74	162,46	162,46			ryczałt	5,23
	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg, 98 szt., 5909991230593		279,50	293,48	313,2	313,2			ryczałt	10,45
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990865901		22,68	23,81	32,44	32,44		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990865956		45,36	47,63	60,26	60,26		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 5909990866021		68,04	71,44	86,13	86,13			ryczałt	4,48
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990866045		90,72	95,26	111,89	111,89			ryczałt	5,97
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7), 5909990763443		40,19	42,20	50,83	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	4,42
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające		83,00	87,15	99,78	99,21		choroba	ryczałt	3,77

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990763467							Huntingtona		
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990763481		125,28	131,54	146,23	146,23			ryczałt	4,48
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990763498		166,86	175,2	191,83	191,83			ryczałt	5,97
	Olanzaran, tabl., 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990766895		27,00	28,35	36,98	36,98			ryczałt	3,20
	Olanzaran, tabl., 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990766901		54,00	56,70	69,33	69,33			ryczałt	3,20
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990767052		54,00	56,70	69,33	69,33			ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powl., 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637126		40,29	42,30	50,93	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	4,52
	Olanzin, tabl. powl., 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990637218		84,67	88,90	101,52	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	5,51
	Olanzin, tabl. powl., 5 mg, 28 szt., 5909991225797		31,32	32,89	41,52	41,52			ryczałt	3,20
	Olanzin, tabl. powl., 10 mg, 28 szt., 5909991230456		62,64	65,77	78,40	78,40			ryczałt	3,20
	Olazax, tabl., 5 mg, 28 tabl., 5909990782239		36,15	37,96	46,59	46,59		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olazax, tabl., 10 mg, 28 tabl., 5909990782246		76,84	80,68	93,31	93,31		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 tabl., 5909990782253		36,15	37,96	46,59	46,59		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 tabl., 5909990782260		76,84	80,68	93,31	93,31		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28		162,00	170,10	186,73	186,73			ryczałt	5,97

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	tabl., 5909990925186									
	Olzax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 tabl., 5909991094539		118,80	124,74	139,43	139,43			ryczałt	4,48
	Olpinat, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909990781782		37,72	39,61	48,24	48,24		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olpinat, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909990781805		75,45	79,22	91,85	91,85		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335343		40,50	42,53	51,16	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	4,75
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl. (8 blist.po 7), 5909990335350		83,00	87,15	99,78	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	3,77
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990335367		83,00	87,15	99,78	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	3,77
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 56 tabl. (8 blist.po 7), 5909990335374		167,40	175,77	192,40	192,40		choroba Huntingtona	ryczałt	5,97
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990422241		84,24	88,45	101,37	101,37			ryczałt	3,20
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422258		168,48	176,90	193,82	193,82			ryczałt	6,40
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), 5909990422265		42,12	44,23	53,15	53,15			ryczałt	3,20
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 60 szt. (6 blist.po 10 szt.), 5909990422272		84,24	88,45	101,37	101,37			ryczałt	3,20
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 90 szt., 5909991065942		133,00	139,65	154,78	154,78		choroba Huntingtona	ryczałt	4,80
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 90 szt., 5909991066000		268,92	282,37	301,50	301,50		choroba Huntingtona	ryczałt	9,60
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 120 szt., 5909991144258		162,00	170,10	187,02	187,02			ryczałt	6,40
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 120 szt., 5909991144265		324,00	340,20	361,55	361,55			ryczałt	12,80
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg, 112 szt., 5909991231910		319,68	335,66	356,42	356,42			ryczałt	11,95
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg, 112 szt.,		159,84	167,83	184,46	184,46			ryczałt	5,97

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	5909991231927									
	Ranofren, tabl., 10 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), 5909990640287		84,78	89,02	101,65	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	5,64
	Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg, 28 szt., 5909990704866		73,44	77,11	89,74	89,74		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg, 28 szt., 5909990704750		36,72	38,56	47,19	47,19		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg, 28 tabl., 5901878600123		73,44	77,11	89,74	89,74			ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl., 10 mg, 28 szt., 5903792743061		52,92	55,57	68,20	68,20			ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl., 5 mg, 28 szt., 5903792743078		26,46	27,78	36,41	36,41			ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl., 5 mg, 35 szt., 5909990069279		53,11	55,77	65,43	62,01		choroba Huntingtona	ryczałt	6,62
	Zalasta, tabl., 5 mg, 70 szt., 5909990069293		106,29	111,6	125,26	124,02		choroba Huntingtona	ryczałt	4,97
	Zalasta, tabl., 10 mg, 35 szt., 5909990069347		106,29	111,6	125,26	124,02		choroba Huntingtona	ryczałt	4,97
	Zalasta, tabl., 10 mg, 70 szt., 5909990069361		212,59	223,22	240,89	240,89		choroba Huntingtona	ryczałt	7,47
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990069705		41,04	43,09	51,72	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	5,31
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 35 szt., 5909990069736		53,11	55,77	65,43	62,01		choroba Huntingtona	ryczałt	6,62
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 70 szt., 5909990069750		106,29	111,60	125,26	124,02		choroba Huntingtona	ryczałt	4,97
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990069866		82,08	86,18	98,81	98,81		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 35 szt., 5909990069873		106,29	111,60	125,26	124,02		choroba Huntingtona	ryczałt	4,97

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 70 szt., 5909990069897		212,59	223,22	240,89	240,89		choroba Huntingtona	ryczałt	7,47
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 5909990069958		124,20	130,41	145,10	145,10			ryczałt	4,48
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 70 szt., 5909990069989		318,88	334,82	355,06	355,06			ryczałt	11,20
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990070008		165,24	173,50	190,13	190,13			ryczałt	5,97
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 70 szt., 5909990070046		425,17	446,43	469,25	469,25			ryczałt	14,93
	Zalasta, tabl. powł., 5 mg, 28 szt., 5909991081812		41,04	43,09	51,72	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	5,31
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., 5909991081911		82,08	86,18	98,81	98,81		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg, 120 szt., 5906414000603		169,71	178,20	195,12	195,12			ryczałt	6,40
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg, 120 szt., 5906414000610		339,42	356,39	377,74	377,74			ryczałt	12,80
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg, 30 szt., 5909990916917		45,55	47,83	56,75	53,15		choroba Huntingtona	ryczałt	6,80
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg, 30 szt., 5909990917013		91,11	95,67	108,59	106,30		choroba Huntingtona	ryczałt	5,49
	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg, 30 szt., 5909991064518		45,55	47,83	56,75	53,15		choroba Huntingtona	ryczałt	6,80
	Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg, 30 szt., 5909991064617		68,33	71,75	82,89	79,73		choroba Huntingtona	ryczałt	6,36
	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg, 30 szt., 5909991064716		91,11	95,67	108,59	106,30		choroba Huntingtona	ryczałt	5,49
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg, 90 szt., 5909991191177		136,72	143,56	158,69	158,69			ryczałt	4,80

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg, 90 szt., 5909991191184		273,43	287,10	306,23	306,23			ryczałt	9,60
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 84 szt., 5906414000641		119,88	125,87	140,56	140,56			ryczałt	4,48
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 112 szt., 5906414000658		158,39	166,31	182,94	182,94			ryczałt	5,97
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 84 szt., 5906414000665		239,76	251,75	270,44	270,44			ryczałt	8,96
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 84 szt., 5906414000672		359,64	377,62	399,41	399,41			ryczałt	13,44
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 84 szt., 5906414000689		479,52	503,5	528,38	528,38			ryczałt	17,92
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 112 szt., 5906414000696		316,80	332,64	353,40	353,40			ryczałt	11,95
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 112 szt., 5906414000702		475,20	498,96	523,84	523,84			ryczałt	17,92
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 112 szt., 5906414000719		633,59	665,27	694,28	694,28			ryczałt	23,89
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990775675		42,52	44,65	53,28	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	6,87
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990775682		85,04	89,29	101,92	99,21		choroba Huntingtona	ryczałt	5,91
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 5909990775712		127,56	133,94	148,63	148,63			ryczałt	4,48
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990775729		170,07	178,57	195,20	195,20			ryczałt	5,97
	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg, 30 tabl.,		131,11	137,67	152,80	152,80			ryczałt	4,80

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	5909990849581									
	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg, 30 tabl., 5909990849635		176,58	185,41	202,33	202,33			ryczałt	6,40
	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg, 30 szt. (5 blist.po 6 szt.), 5909991096816		42,12	44,23	53,15	53,15		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (5 blist.po 6 szt.), 5909991097011		86,40	90,72	103,64	103,64		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990892082		39,53	41,51	50,15	49,61		choroba Huntingtona	ryczałt	3,74
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 56 szt., 5909990892105		83,00	87,15	99,78	99,21			ryczałt	3,77
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990892129		81,00	85,05	97,68	97,68		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 56 szt., 5909990892143		167,72	176,11	192,73	192,73			ryczałt	5,97
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt., 5909990892150		123,12	129,28	143,97	143,97			ryczałt	4,48
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 56 szt., 5909990892174		251,64	264,22	282,91	282,91			ryczałt	8,96
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990892303		165,24	173,50	190,13	190,13			ryczałt	5,97
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 56 szt., 5909990892341		336,42	353,24	374,00	374,00			ryczałt	11,95
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg, 28 szt., 5909990914630		31,32	32,89	41,52	41,52		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg, 28 szt., 5909990914647		63,18	66,34	78,97	78,97		choroba Huntingtona	ryczałt	3,20
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg, 28 szt.,		104,76	110,00	124,69	124,69			ryczałt	4,48

SC	ZO	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	5909990914654									
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 szt., 5909990914661		121,24	127,30	143,93	143,93			ryczałt	5,97
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg, 1 fiol.pr.po 0,21 g (+1 fiol.roz.3 ml), 5909990686803	178.4, Leki przeciwpyszotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	583,20	612,36	640,17	634,15	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego		ryczałt	9,22
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 1 fiol.pr.po 0,3 g (+1 fiol.roz.3 ml), 5909990686827		833,14	874,80	909,17	905,93			ryczałt	6,44
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg, 1 fiol.pr.po 0,405 g (+1fiol.roz.3 ml), 5909990686834		1 124,74	1 180,98	1 223,00	1 223,00			ryczałt	4,32

SC – substancja czynna; ZO – zawartość opakowania; UCZ – Urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; CD – Cena detaliczna; WLF – Wysokość limitu finansowania; PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Otrzymano dane NFZ (pismo znak: DGL.036.48.2016 W.15050.PD z dn. 9.06.2016 r.) dotyczące wydatków na finansowanie ocenianych technologii ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym (G10 – choroba Huntingtona oraz G10.1 – płasawica Huntingtona). Koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających substancje czynne haloperidolum, olanzapinum w latach 2014–2016 zestawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ koszty refundacji haloperidolum w przedmiotowym wskazaniu wynosiły ok. 18,3 tys. zł w 2015 r. Natomiast koszty refundacji produktów leczniczych zawierających olanzapinum w przedmiotowym wskazaniu wynosiły ok. 219,1 tys. zł w 2015 r.

Tabela 16. Koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną HALOPERIDOLUM w latach 2014–2016 (z podziałem na lata) w przedmiotowym wskazaniu.

Substancja czynna	Rok	Liczba pacjentów	Wartość refundacji
Haloperidolum	2014	478	19 312,98 zł
	2015	477	18 282,79 zł
	2016*	121	1 277,00 zł
Suma końcowa			38 872,77 zł

* - dane za rok 2016 obejmują miesiące I, II

Tabela 17. Koszty refundacji ocenianych produktów leczniczych zawierających substancję czynną OLANZAPINUM w latach 2014–2016 (z podziałem na lata) w przedmiotowym wskazaniu.

Substancja czynna	Rok	Liczba pacjentów	Wartość refundacji
Olanzapinum*	2014	338	216 801,03 zł
	2015	350	219 080,48 zł
	2016**	87	17 744,10 zł
Suma końcowa			453 625,61 zł

* - brak danych w NFZ dla następujących produktów leczniczych w ocenianym wskazaniu pozarejestacyjnym: Olanzapine Lekam (5 mg, 5909990763443), Olazax (5 mg, 5909990782239), Olazax Disperzi (5mg, 5909990782253; 10 mg, 5909990782260), Synza (5 mg, 5909990704750), Zalasta (5 mg, 5909990069736), Zalasta (10 mg, 5909990069873)

** - dane za rok 2016 obejmują miesiące I, II

Uwaga dodatkowa (przekazana przez NFZ):

Uzyskanie żądanych danych w rozbiciu na poszczególne rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 w odniesieniu do leków zawierających substancje czynne haloperidolum, olanzapinum nie jest możliwe do określenia w sposób bezpośredni z uwagi na brak na recepcie informacji dotyczącej rozpoznania w jakim dany lek jest przepisywany. Dane dotyczące refundacji aptecznej, w której występują leki zawierające ww. substancje czynne oraz dane dotyczące świadczeń zdrowotnych z wyszczególnieniem rozpoznań wg ICD-10 znajdują się w odrębnych bazach danych. W celu uzyskania przybliżonych rezultatów (zgodnie z przedstawionym zadaniem) zastosowano pewne uproszczenie logiczne polegające na założeniu, że skoro wystąpiło dane rozpoznanie w zadanym okresie czasu (w okresie 1 roku) i skoro w tym okresie nastąpiła refundacja leku aptecznego dla danego pacjenta, to domniemywać można, że dany pacjent był leczony w określonym rozpoznaniu danym lekiem, jednak bez precyzyjnego powiązania daty diagnozy z datą wystawienia recepty. Przyjęcie opisanych powyżej założeń powoduje, że osiągnięty w ten sposób wynik wiąże się z dużą niepewnością uzyskanych rezultatów. Ponadto, należy mieć na uwadze fakt, że u danego pacjenta może wystąpić nie tylko jedno rozpoznanie, co wpływa na uzyskany wynik. Poza tym, analizę wykonano jedynie dla rozpoznań głównych (z pominięciem rozpoznań współistniejących), które mogłyby wyłonić większą grupę pacjentów, jednak z uwagi na obszerność żądanych danych i ograniczenia techniczne taki scenariusz nie został zrealizowany. Dodatkowym utrudnieniem jest ilość transakcji zakupu danego leku i ilość pacjentów z żądanymi rozpoznaniem w ujęciu rocznym. Poza tym, przedstawiona analiza zawiera ograniczenie polegające na braku danych w NFZ dotyczących rozpoznań chorób pacjentów leczących się w gabinetach prywatnych u lekarzy posiadających umowy na wystawianie recept refundowanych, ponieważ ordynacja ta nie jest sprawozdawana jako świadczenie, a więc kod ICD-10 tych pacjentów w NFZ w ogóle się nie pojawia. Biorąc pod uwagę ww.

ograniczenia żądane dane zostały pozyskane przy zastosowaniu przedstawionej poniżej przybliżonej metodologii obliczeń.

Metodologia obliczeń (wg NFZ):

Wyodrębniono grupę pacjentów (unikalne numery PESEL), u których wystąpiło żądane rozpoznanie wg ICD-10 (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w danym roku kalendarzowym (2014, 2015, 2016 – mies. I, II) oraz zestawiono ww. dane z danymi pacjentów, którym w refundacji otwartej (refundacja apteczna) zrefundowano leki zawierające substancje czynne haloperidolum, olanzapinum w danym roku kalendarzowym. Uzyskano część wspólną obu zbiorów, która stanowi uproszczoną odpowiedź na postawione zadanie.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w następującym wskazaniu pozarejestacyjnym: choroba Huntingtona (ICD-10: G10).

Dodatkowe informacje:

Haloperidolum oraz olanzapinum w ocenianym wskazaniu były już przedmiotem oceny Agencji:

- Raport nr: AOTM-RK-434-19/2013: „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Warszawa, 10 stycznia 2014 r.)
- Zlecenie Ministra Zdrowia MZ-PLA-460-21052-145/ISU/14 z dnia 4 lipca 2014 r. w sprawie przekazania informacji o przypadkach, w których w opinii Rady Przejrzystości wnioskowane wskazania pozarejestacyjne zawierają się w zakresach wskazań już objętych refundacją, w tym także na podstawie art. 40 ustawy o refundacji lub w Charakterystykach Produktów Lecznicznych.

Powyższe opracowania stanowią niezbędne załączniki do niniejszego opracowania. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację opracowania AOTM-RK-434-19/2013.

Analizowane wskazanie rozszerzono o dodatkowe rozpoznanie: płasawica Huntingtona (ICD-10: G10.1), aby uzyskać możliwie najszerszy zakres danych dotyczących kosztów ponoszonych na refundację przez podmiot odpowiedzialny za finansowanie ze względu na możliwe przepisywanie ocenianych substancji czynnych także w tym rozpoznaniu.

Problem zdrowotny

ICD-10: G10 Choroba Huntingtona; G10.1 Płasawica Huntingtona

Choroba Huntingtona jest postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominująco, cechującą się ruchami płasawicznymi, otępieniem i zaburzeniami osobowości. Przyczyną choroby jest nadmierna ekspansja regionu powtórzeń CAG w obrębie genu HTT. Allele patogenne zawierają >36 powtórzeń CAG. Większa liczba powtórzeń wiąże się z wcześniejszym początkiem klinicznym. Postać o początku w wieku młodzieńczym występuje zazwyczaj u osób mających >60 powtórzeń CAG. Zmiany patologiczne obejmują głównie jądro ogoniaste, skorupę i korę mózgową. Ruchy płasawicze przypisywane są zaburzeniom czynności układu GABA-ergicznego. Częstość występowania wynosi 4–8/100 000.

Głównym objawem są ruchy płasawicze. Charakterystyczne jest również otępienie z postępującymi zaburzeniami pamięci. Napięcie mięśni jest zmniejszone, z wyjątkiem tzw. postaci Westphala (początek choroby w dzieciństwie), w której stwierdza się bezruch i sztywność. Często obserwuje się zjawisko antycypacji (głównie przy dziedziczeniu od ojca), polegające na coraz wcześniejszym ujawnianiu się choroby w kolejnych pokoleniach. Zależy to od wzrastającej z pokolenia na pokolenie liczby powtórzeń CAG. Przebieg choroby jest powolny, postępujący. Dominują zaburzenia ruchowe, mogą również występować depresja i napady padaczkowe. Z czasem pojawiają się zaburzenia mowy i połykania oraz zaburzenia snu. Chory staje się całkowicie uzależniony od otoczenia. Zaburzenia połykania powodujące zachyłstowe zapalenie płuc są przyczyną śmierci w 85% przypadków.

Leczenie jest wyłącznie objawowe i obejmuje: rehabilitację ruchową (zwłaszcza chodu), ćwiczenia logopedyczne; wsparcie psychologiczne; leczenie farmakologiczne w celu zmniejszenia ruchów płasawicznych (leki wpływające na metabolizm dopaminy – tetrabenazyna do 100 mg/dzień; leki wpływające na układ glutaminergiczny – ryluzol 200 mg/dzień, amantadyna 300–400 mg/dzień; leczenie przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne (u 10–15% chorych występują objawy psychotyczne); lewodopa w małych dawkach – w wariacie Westphala. Chorzy przeżywają 15–20 lat od początku choroby.

Oceniana technologia medyczna

Tabela 18. Produkty lecznicze (podanie doustne) zawierające substancje czynne: haloperidolum, olanzapinum, objęte zleceniem MZ (PLA.4600.207.2016.1.ISU)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
Haloperidolum	Haloperidol UNIA, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	10 ml	5909990239412
	Haloperidol WZF, tabl., 1 mg	40 tabl. (2 blist. po 20 szt.)	5909990104017
	Haloperidol WZF, tabl., 5 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990722617
	Haloperidol WZF 0,2%, krople doustne, roztwór, 2 mg/ml	1 but. po 10 ml	5909990969319
Olanzapinum	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990806751
	Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990806799
	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990824076
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990824106
	Egolanza, tabl. powl., 10 mg	56 tabl.	5909990827343
	Egolanza, tabl. powl., 5 mg	56 tabl.	5909991095666
	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990697526
	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990697649
	Olanzapina STADA, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990896738
	Olanzapina STADA, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990896745
	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990793341
	Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990793365
	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990793389
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990865901
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990865956
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990763443
	Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990763467
	Olanzaran, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990766895
	Olanzaran, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990766901
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990767045
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990767052
	Olanzin, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990637126
	Olanzin, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990637218
	Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990782239
	Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990782246
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990782253

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990782260
	Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990781782
	Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909990781805
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990335343
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	56 tabl. (8 blist. po 7 szt.)	5909990335350
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990335367
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	56 tabl. (8 blist. po 7 szt.)	5909990335374
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909991065942
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	5909991066000
	Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990640287
	Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990704866
	Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990704750
	Zalasta, tabl., 5 mg	35 szt.	5909990069279
	Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	5909990069293
	Zalasta, tabl., 10 mg	35 szt.	5909990069347
	Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	5909990069361
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990069705
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	35 szt.	5909990069736
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	5909990069750
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990069866
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	35 szt.	5909990069873
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	5909990069897
	Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909991081812
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991081911
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	5909990916917
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990917013
	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	5909991064518
	Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg	30 szt.	5909991064617
	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	5909991064716
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990775675
	Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990775682
	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (5 blist. po 6 szt.)	5909991096816
	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (5 blist. po 6 szt.)	5909991097011
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990892082
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990892129
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	5909990914630
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	5909990914647

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania substancji czynnych haloperidolum, olanzapinum we wskazaniu: choroba Huntingtona. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 5 publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego: 1 badanie obserwacyjne u pacjentów z chorobą Huntingtona (Desamericq 2014) oraz 4 opisy przypadków (Raj 2015, Nagel 2014, Sengul 2014, Edlinger 2013).

Na podstawie badań włączonych do analizy można stwierdzić, że substancje czynne haloperidolum, olanzapinum stosowane są u pacjentów z chorobą Huntingtona w leczeniu: objawów psychiatrycznych i objawów behawioralnych. Włączone badania wskazują na częstsze stosowanie olanzapinum (Desamericq 2014, Sengul 2014, Edlinger 2013) w porównaniu do haloperidolum (Raj 2015). W jednej publikacji opisano pacjenta, któremu podawano zarówno haloperidolum, jak i olanzapinum (Nagel 2014).

Na podstawie danych z ChPL dotyczących bezpieczeństwa stosowania haloperidolum najczęstszymi działaniami niepożądanymi były (w procentach): zaburzenia pozapiramidowe (34%), bezsenność (19%), pobudzenie (15%), hiperkineza (13%), ból głowy (12%), zaburzenia psychiatryczne (9%), depresja (8%), zwiększenie masy ciała (8%), niedociśnienie ortostatyczne (7%), senność (5%).

Na podstawie danych z ChPL dotyczących stosowania olanzapinum do najczęściej występujących (obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów) działań niepożądanych u pacjentów dorosłych należały: senność, zwiększenie masy ciała, eozynofilia, zwiększenie stężenia prolaktyny, cholesterolu, glukozy i trójglicerydów, cukromocz, wzmożone łaknienie, zawroty głowy, akatyzyja, parkinsonizm, dyskinezy, niedociśnienie ortostatyczne, działanie przeciwcholinergiczne, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, astenia, zmęczenie oraz obrzęki.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dodatkowe 2 zalecenia praktyki klinicznej dotyczące stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona (Mayo Clinic 2014, NHS 2014). Zalecenie te wskazują na możliwość stosowania substancji czynnych: haloperidolum, olanzapinum u pacjentów z chorobą Huntingtona w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz w leczeniu drażliwości, wahań nastroju, czy psychozy.

Ponadto odnaleziono 1 artykuł przeglądowy oparty na przeglądzie systematycznym piśmiennictwa, dotyczący leczenia farmakologicznego pacjentów z chorobą Huntingtona (Mason 2016). Produkty lecznicze zawierające olanzapinum przepisywane są powszechnie w celu opanowania płasawicy w przebiegu choroby Huntingtona. Olanzapinum jest generalnie dobrze tolerowana przez pacjentów. Przyjmowanie olanzapinum związane jest z przyrostem masy ciała oraz sedacją, co jest korzystne w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona ze względu na występującą utratę masy ciała oraz zaburzenia snu w przebiegu tej choroby. Wskazano, że pomimo stosowania haloperidolum w leczeniu pacjentów z chorobą Huntingtona, jego znaczenie terapeutyczne jest mniejsze.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ koszty refundacji haloperidolum w przedmiotowym wskazaniu wynosiły ok. 18,3 tys. zł w 2015 r. Natomiast koszty refundacji produktów leczniczych zawierających olanzapinum w przedmiotowym wskazaniu wynosiły ok. 219,1 tys. zł w 2015 r.

6. Źródła

- ChPL Haloperidol WZF** Charakterystyka Produktu Leczniczego Haloperidol WZF
- ChPL Olanzapine Lekam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Olanzapine Lekam
- Desamericq 2014** Desamericq G. Effectiveness of anti-psychotics and related drugs in the Huntington French-speaking group cohort. PLoS ONE 2014; 9(1):e85430
- Edlinger 2013** Edlinger M. Treatment of psychotic and behavioral symptoms with clozapine, aripiprazole, and reboxetine in a patient with Huntington's disease. International Clinical Psychopharmacology 2013; 28(4):214-216.
- Mason 2016** Mason SL. Advancing pharmacotherapy for treating Huntingtons disease: A review of the existing literature. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016; 17(1):41-52.
- Mayo Clinic 2014** Mayo Clinic Staff, 2014. Huntington's disease [<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/huntingtons-disease/basics/treatment/con-20030685?p=1>; dostęp: 08-06-2016]
- Nagel 2014** Nagel M. Acute psychosis in a verified Huntington disease gene carrier with subtle motor signs: Psychiatric criteria should be considered for the diagnosis. General Hospital Psychiatry 2014; 36(3):361.
- NHS 2014** National Health Service, 2014. Huntington's disease – NHS Choices, [<http://www.nhs.uk/conditions/huntingtons-disease/pages/introduction.aspx>; dostęp: 09-06-2016]
- Raj 2015** Raj R. Bipolar affective disorder in Huntington's disease: A neuropsychiatric perspective. Indian Journal of Psychiatry 2015; 57(1):107-108.
- Sengul 2014** Sengul CB. A case of Huntington's disease presenting with psychotic features. Dusunen Adam 2014; 27(3):250-253.
- Szczeklik 2014** Fiszer U., 2014. Choroby układu pozapiramidowego. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2126–2127

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 25.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
4	Search (((((((("olanzapine" [Supplementary Concept]) OR olanzapin*[Title/Abstract]) OR (((Zyprexa[Title/Abstract]) OR LY 170053[Title/Abstract]) OR LY-170053[Title/Abstract])) OR (((((((((((((anzatric[Title/Abstract]) OR meltolan[Title/Abstract]) OR midax[Title/Abstract]) OR olace[Title/Abstract]) OR oladay[Title/Abstract]) OR olan[Title/Abstract]) OR olandus[Title/Abstract]) OR olanex[Title/Abstract]) OR olanex[Title/Abstract]) OR instab[Title/Abstract]) OR olansek[Title/Abstract]) OR dopin tab[Title/Abstract]) OR jolyon md[Title/Abstract]) OR lanopin[Title/Abstract]) OR lanzac[Title/Abstract]) OR ly 170053[Title/Abstract]) OR ly170053[Title/Abstract])) OR (((((((((((((olapin[Title/Abstract]) OR olzap[Title/Abstract]) OR oltal[Title/Abstract]) OR onza[Title/Abstract]) OR olexar[Title/Abstract]) OR oleanz[Title/Abstract]) OR olazax[Title/Abstract]) OR ozapin md[Title/Abstract]) OR psychozap[Title/Abstract]) OR relprevv[Title/Abstract]) OR zalasta[Title/Abstract]) OR zelta[Title/Abstract]) OR zydis[Title/Abstract]) OR zypadhera[Title/Abstract]) OR zyprex[Title/Abstract]) OR zyprexa[Title/Abstract])) OR zyprexav[Title/Abstract])) AND (("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntingto*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	10
13	Search (((((((("olanzapine" [Supplementary Concept]) OR olanzapin*[Title/Abstract]) OR (((Zyprexa[Title/Abstract]) OR LY 170053[Title/Abstract]) OR LY-170053[Title/Abstract])) OR (((((((((((((anzatric[Title/Abstract]) OR meltolan[Title/Abstract]) OR midax[Title/Abstract]) OR olace[Title/Abstract]) OR oladay[Title/Abstract]) OR olan[Title/Abstract]) OR olandus[Title/Abstract]) OR olanex[Title/Abstract]) OR olanex[Title/Abstract]) OR instab[Title/Abstract]) OR olansek[Title/Abstract]) OR dopin tab[Title/Abstract]) OR jolyon md[Title/Abstract]) OR lanopin[Title/Abstract]) OR lanzac[Title/Abstract]) OR ly 170053[Title/Abstract]) OR ly170053[Title/Abstract])) OR (((((((((((((olapin[Title/Abstract]) OR olzap[Title/Abstract]) OR oltal[Title/Abstract]) OR onza[Title/Abstract]) OR olexar[Title/Abstract]) OR oleanz[Title/Abstract]) OR olazax[Title/Abstract]) OR ozapin md[Title/Abstract]) OR psychozap[Title/Abstract]) OR relprevv[Title/Abstract]) OR zalasta[Title/Abstract]) OR zelta[Title/Abstract]) OR zydis[Title/Abstract]) OR zypadhera[Title/Abstract]) OR zyprex[Title/Abstract]) OR zyprexa[Title/Abstract])) OR zyprexav[Title/Abstract])) AND (("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntingto*[Title/Abstract]))	79
2	Search (((((((("Haloperidol"[Mesh]) OR Haloperido*[Title/Abstract]) OR Haldol[Title/Abstract]) OR (((((((((((alased[Title/Abstract]) OR aloperidin[Title/Abstract]) OR aloperidine[Title/Abstract]) OR avant[Title/Abstract]) OR binison[Title/Abstract]) OR brotopon[Title/Abstract]) OR celenase[Title/Abstract]) OR cereen[Title/Abstract]) OR cerenace[Title/Abstract]) OR cizoren[Title/Abstract])) OR (((((((((((depidol[Title/Abstract]) OR dores[Title/Abstract]) OR dozic[Title/Abstract]) OR duraperidol[Title/Abstract]) OR einalon s[Title/Abstract]) OR fortunam[Title/Abstract]) OR govotil[Title/Abstract]) OR haldol[Title/Abstract]) OR solutab[Title/Abstract]) OR halidol[Title/Abstract]) OR halo-p[Title/Abstract]) OR halojust[Title/Abstract]) OR halomed[Title/Abstract])) OR (((((((((((haloneural[Title/Abstract]) OR haloperin[Title/Abstract]) OR haloperil[Title/Abstract]) OR haloperitol[Title/Abstract]) OR haloperidol[Title/Abstract]) OR intensol[Title/Abstract]) OR haloper[Title/Abstract]) OR haloperidol[Title/Abstract]) OR halopidol[Title/Abstract]) OR halopol[Title/Abstract]) OR halosten[Title/Abstract]) OR haricon[Title/Abstract]) OR keselan[Title/Abstract]) OR linton[Title/Abstract]) OR haridol-d[Title/Abstract]) OR lodomer-2[Title/Abstract])) OR (((((((((((mcn jr 1625[Title/Abstract]) OR mixidol[Title/Abstract]) OR novoperidol[Title/Abstract]) OR peluces[Title/Abstract]) OR perida[Title/Abstract]) OR peridol[Title/Abstract]) OR r1625[Title/Abstract]) OR r 1625[Title/Abstract]) OR nsc170973[Title/Abstract]) OR nsc 170973[Title/Abstract]) OR mcn jr1625[Title/Abstract])) OR (((((((((((selezyme[Title/Abstract]) OR seranace[Title/Abstract]) OR serenace[Title/Abstract]) OR serenase[Title/Abstract]) OR serenelfi[Title/Abstract]) OR siegoperidol[Title/Abstract]) OR sigaperidol[Title/Abstract]) OR trancodol-10[Title/Abstract]) OR trancodol-5[Title/Abstract])) AND (("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntingto*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	93
1	Search (((((((("Haloperidol"[Mesh]) OR Haloperido*[Title/Abstract]) OR Haldol[Title/Abstract]) OR (((((((((((alased[Title/Abstract]) OR aloperidin[Title/Abstract]) OR aloperidine[Title/Abstract]) OR avant[Title/Abstract]) OR binison[Title/Abstract]) OR brotopon[Title/Abstract]) OR celenase[Title/Abstract]) OR cereen[Title/Abstract]) OR cerenace[Title/Abstract]) OR cizoren[Title/Abstract])) OR (((((((((((depidol[Title/Abstract]) OR dores[Title/Abstract]) OR dozic[Title/Abstract]) OR duraperidol[Title/Abstract]) OR einalon s[Title/Abstract]) OR fortunam[Title/Abstract]) OR govotil[Title/Abstract]) OR haldol[Title/Abstract]) OR solutab[Title/Abstract]) OR halidol[Title/Abstract]) OR halo-p[Title/Abstract]) OR halojust[Title/Abstract]) OR halomed[Title/Abstract])) OR (((((((((((haloneural[Title/Abstract]) OR haloperin[Title/Abstract]) OR haloperil[Title/Abstract]) OR haloperitol[Title/Abstract]) OR haloperidol[Title/Abstract]) OR intensol[Title/Abstract]) OR haloper[Title/Abstract]) OR haloperidol[Title/Abstract]) OR halopidol[Title/Abstract]) OR halopol[Title/Abstract]) OR halosten[Title/Abstract]) OR haricon[Title/Abstract]) OR keselan[Title/Abstract]) OR linton[Title/Abstract]) OR haridol-d[Title/Abstract]) OR lodomer-2[Title/Abstract])) OR (((((((((((mcn jr 1625[Title/Abstract]) OR mixidol[Title/Abstract]) OR novoperidol[Title/Abstract]) OR peluces[Title/Abstract]) OR perida[Title/Abstract]) OR peridol[Title/Abstract]) OR r1625[Title/Abstract]) OR r 1625[Title/Abstract]) OR nsc170973[Title/Abstract]) OR nsc 170973[Title/Abstract]) OR mcn jr1625[Title/Abstract])) OR (((((((((((selezyme[Title/Abstract]) OR seranace[Title/Abstract]) OR serenace[Title/Abstract]) OR serenase[Title/Abstract]) OR serenelfi[Title/Abstract]) OR siegoperidol[Title/Abstract]) OR sigaperidol[Title/Abstract]) OR trancodol-10[Title/Abstract]) OR trancodol-5[Title/Abstract])) AND (("Huntington Disease"[Mesh]) OR Huntingto*[Title/Abstract])) Filters: Publication date from 2013/11/01	602

ID	Kwerenda	Trafienia
	r1625[Title/Abstract] OR r 1625[Title/Abstract] OR nsc170973[Title/Abstract] OR nsc 170973[Title/Abstract] OR mcn jr1625[Title/Abstract] OR (((((((((selezyme[Title/Abstract] OR seranace[Title/Abstract] OR serenace[Title/Abstract] OR serenase[Title/Abstract] OR serenelfi[Title/Abstract] OR siegoperidol[Title/Abstract] OR sigaperidol[Title/Abstract] OR trancodol-10[Title/Abstract] OR trancodol-5[Title/Abstract]))) AND ("Huntington Disease"[Mesh] OR Huntingto*[Title/Abstract])))	

EMBASE 30.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp Huntington chorea/	18 428
2	"Huntingto*".ti,ab,kw.	16 452
3	1 or 2	21 675
4	exp haloperidol/	38 572
5	alased.ti,ab,kw.	0
6	aloperidin.ti,ab,kw.	3
7	aloperidine.ti,ab,kw.	0
8	avant.ti,ab,kw.	463
9	binison.ti,ab,kw.	0
10	brotopon.ti,ab,kw.	0
11	celenase.ti,ab,kw.	0
12	cereen.ti,ab,kw.	0
13	cerenace.ti,ab,kw.	0
14	cizoren.ti,ab,kw.	0
15	"haloperido*".ti,ab,kw.	14 775
16	depidol.ti,ab,kw.	0
17	dores.ti,ab,kw.	22
18	dozic.ti,ab,kw.	1
19	duraperidol.ti,ab,kw.	0
20	einalon.ti,ab,kw.	0
21	fortunan.ti,ab,kw.	0
22	govotil.ti,ab,kw.	0
23	haldol.ti,ab,kw.	82
24	solutab.ti,ab,kw.	20
25	halidol.ti,ab,kw.	0
26	halo-p.ti,ab,kw.	24
27	halojust.ti,ab,kw.	0
28	halomed.ti,ab,kw.	0
29	haloneural.ti,ab,kw.	0
30	haloperin.ti,ab,kw.	0
31	haloperil.ti,ab,kw.	0
32	haloperitol.ti,ab,kw.	0
33	haloperidol.ti,ab,kw.	14 728

ID	Kwerenda	Trafienia
34	intensol.ti,ab,kw.	5
35	haloper.ti,ab,kw.	4
36	haloperidol.ti,ab,kw.	14 728
37	halopidol.ti,ab,kw.	3
38	halopol.ti,ab,kw.	0
39	halosten.ti,ab,kw.	0
40	haricon.ti,ab,kw.	0
41	keselan.ti,ab,kw.	0
42	linton.ti,ab,kw.	221
43	haridol-d.ti,ab,kw.	0
44	lodomer-2.ti,ab,kw.	0
45	mcn jr 1625.ti,ab,kw.	0
46	mcn jr1625.ti,ab,kw.	0
47	mixidol.ti,ab,kw.	0
48	novoperidol.ti,ab,kw.	0
49	peluces.ti,ab,kw.	0
50	perida.ti,ab,kw.	1
51	peridol.ti,ab,kw.	15
52	r1625.ti,ab,kw.	1
53	r 1625.ti,ab,kw.	3
54	nsc170973.ti,ab,kw.	0
55	nsc 170973.ti,ab,kw.	0
56	selezyme.ti,ab,kw.	0
57	seranace.ti,ab,kw.	1
58	serenace.ti,ab,kw.	4
59	siegoperidol.ti,ab,kw.	0
60	sigaperidol.ti,ab,kw.	0
61	trancodol-10.ti,ab,kw.	0
62	trancodol-5.ti,ab,kw.	0
63	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62	40 759
64	3 and 63	411
65	exp olanzapine/	28 192
66	"olanzapin*".ti,ab,kw.	10 724
67	Zyprexa.ti,ab,kw.	125
68	LY 170053.ti,ab,kw.	5
69	LY-170053.ti,ab,kw.	5

ID	Kwerenda	Trafienia
70	anzatric.ti,ab,kw.	0
71	midax.ti,ab,kw.	3
72	olace.ti,ab,kw.	1
73	oladay.ti,ab,kw.	0
74	olan.ti,ab,kw.	257
75	olandus.ti,ab,kw.	0
76	olanex.ti,ab,kw.	1
77	olanex.ti,ab,kw.	1
78	instab.ti,ab,kw.	1
79	olansek.ti,ab,kw.	2
80	dopin tab.ti,ab,kw.	0
81	jolyon md.ti,ab,kw.	0
82	lanopin.ti,ab,kw.	0
83	lanzac.ti,ab,kw.	4
84	ly 170053.ti,ab,kw.	5
85	ly170053.ti,ab,kw.	11
86	olapin.ti,ab,kw.	1
87	olzap.ti,ab,kw.	0
88	oltal.ti,ab,kw.	0
89	onza.ti,ab,kw.	1
90	olexar.ti,ab,kw.	0
91	oleanz.ti,ab,kw.	0
92	olazax.ti,ab,kw.	0
93	ozapin md.ti,ab,kw.	0
94	psychozap.ti,ab,kw.	0
95	relprevv.ti,ab,kw.	2
96	zalasta.ti,ab,kw.	0
97	zelta.ti,ab,kw.	1
98	zydis.ti,ab,kw.	38
99	zypadhera.ti,ab,kw.	8
100	zyprex.ti,ab,kw.	2
101	zyprexa.ti,ab,kw.	125
102	zyprexav.ti,ab,kw.	0
103	65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102	28 798
104	3 and 103	263
105	64 or 104	544
106	limit 105 to yr="2013 -Current"	100

Cochrane 25.05.2016

#1	MeSH descriptor: [Huntington Disease] explode all trees	179
#2	Huntingto*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	334
#3	#1 or #2	334
#4	MeSH descriptor: [Haloperidol] explode all trees	1260
#5	Haloperido*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2700
#6	#4 or #5	2700
#7	#3 and #6 Publication Year from 2013	0
#8	olanzapin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2355
#9	#3 and #8 Publication Year from 2013	1

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 19. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Aziz NA. Characteristics, pathophysiology and clinical management of weight loss in Huntington's disease. <i>Neurodegenerative Disease Management</i> 2013; 3(3):253-266.	Publ kacja sprzed daty odcięcia zastosowanej w wyszukiwaniu.
Bolgar B. Drug repositioning for treatment of movement disorders: From serendipity to rational discovery strategies. <i>Current Topics in Medicinal Chemistry</i> 2013; 13(18):2337-2363	Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Brett AC. Current therapeutic advances in patients and experimental models of Huntington's disease. <i>Current Drug Targets</i> 2014; 15(3):313-334.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Burgunder J-M. Recent advances in the management of choreas. <i>Therapeutic Advances in Neurological Disorders</i> 2013; 6(2):117-127.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Dayalu P. Huntington Disease: Pathogenesis and Treatment. <i>Neurologic Clinics</i> 2015; 33(1):101-114.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Frank S. Treatment of Huntington's disease. <i>Neurotherapeutics</i> 2014; 11(1):153-160.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Gaskin J, Gomes J, Darshan S, Krewski D. Burden of neurological conditions in Canada. <i>Neurotoxicology</i> 2016.	Publ kacja dotyczy charakterystyki obciążeń chorobami neurologicznymi w Kanadzie na podstawie danych epidemiologicznych. Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Ghosh R. Clinical aspects of Huntington's disease. <i>Current Topics in Behavioral Neurosciences</i> 2014; 22(pp 3-31):01.	Niestystematyczny przegląd autorski badań; rozdział z podręcznika.
Gundamaraju R. Huntington's disease: A perplexing neurological disease. <i>African Journal of Neurological Sciences</i> 2014; 33(1):no.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Hermann A. Diagnosis and Treatment of Chorea Syndromes. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> 2015; 15(2):no	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Kulkarni P. Investigational drugs for the management of Huntington's disease: Are we there yet? <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 2014; 23(12):1595-1603.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Lauterbach EC. Neuroprotective effects of psychotropic drugs in Huntington's disease. <i>Int J Mol Sci</i> 2013; 14(11):22558-22603.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van DE, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. <i>Parkinsonism Relat Disord</i> 2016; 25:58-64.	Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Morton AJ. Circadian and sleep disorder in Huntington's disease. <i>Experimental Neurology</i> 2013; 243(pp 34-44):May.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Moulton CD. Reply: Suicidality in Huntington's Disease: Distinguishing lithium from other psychotropic medications. <i>Movement Disorders</i> 2015; 30(10):1438-1439.	Odpowiedź na list do redakcji w sprawie tego badania.
Moulton CD. Systematic Review of Pharmacological Treatments for Depressive Symptoms in Huntington's Disease. <i>Movement Disorders</i> 2014, Vol. 29, No. 12: 1556-1561	Publ kacja omawia dwa badania dotyczące olanzapinum, które zostały omówione w przeglądzie systematycznym włączonym do ostatniego raportu Agencji

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Quarrell OWJ. Managing juvenile Huntington's disease. <i>Neurodegenerative Disease Management</i> 2013; 3(3):267-276.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease-good clinical practice versus evidence-based guideline. <i>Movement Disorders</i> 2013; 28(8):1030-1033.	Publ kacja sprzed daty odcięcia zastosowanej w wyszukiwaniu.
Thomas EA. Involvement of HDAC1 and HDAC3 in the Pathology of Polyglutamine Disorders: Therapeutic Implications for Selective HDAC1/HDAC3 Inhibitors. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> 2014; 7(6):634-661.	Niestystematyczny przegląd autorski badań; rozdział z podręcznika. Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Van Der Weijde. Psychiatric problems in a motor disorder: Psychosis in Huntington's disease. <i>Tijdschrift voor Psychiatrie</i> 2015; 57(3):215-219.	Publ kacja w języku holenderskim.
Videnovic A. Treatment of Huntington disease. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> 2013; 15(4):424-438.	Publ kacja sprzed daty odcięcia zastosowanej w wyszukiwaniu.
Warby SC, Graham RK, Hayden MR. Huntington Disease. 1993. [updated 2014 Dec 11].	Niestystematyczny przegląd autorski badań; rozdział z podręcznika. Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Zarowitz BJ. Clinical, demographic, and pharmacologic features of nursing home residents with Huntington's disease. <i>Journal of the American Medical Directors Association</i> 2014; 15(6):423-428.	Brak wyników skuteczności ocenianych substancji czynnych w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Zielonka D. Update on Huntington's disease: Advances in care and emerging therapeutic options. <i>Parkinsonism and Related Disorders</i> 2015; 21(3):169-178.	Niestystematyczny przegląd autorski badań.
Dale M, van DE. Anxiety in Huntington's Disease. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> 2015; 27(4):262-271.	W publikacji włączono badanie dotyczące olanzapinum (Squiteri 2001), które zostało omówione w przeglądzie systematycznym włączonym do ostatniego raportu Agencji.

7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Raport nr: AOTM-RK-434-19/2013: „Stosowanie haloperidolum oraz olanzapinum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych” (Warszawa, 10 stycznia 2014 r.)
2. Zlecenie Ministra Zdrowia MZ-PLA-460-21052-145/ISU/14 z dnia 4 lipca 2014 r. w sprawie przekazania informacji o przypadkach, w których w opinii Rady Przejrzystości wnioskowane wskazania pozarejestacyjne zawierają się w zakresach wskazań już objętych refundacją, w tym także na podstawie art. 40 ustawy o refundacji lub w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

7.4. Protokół NICE do oceny włączonych badań obserwacyjnych

lp.	Pytanie	Desamerciq 2014
1	Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	1
2	Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisana/y?	1
3	Czy jasno sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów?	1
4	Czy punkty końcowe zostały jasno zdefiniowane?	1
5	Czy dane były zbierane prospektywnie?	0
6	Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	0
7	Czy jasno opisano wyniki badania?	1
8	Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	1
Suma punktów:		6
Tak = 1 pkt., Nie = 0 pkt.		

7.5. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)

Olanzapinum

Lp.	Status	Badanie	
1	Recruiting	NCT Number	NCT00632645
		Title	Neuroleptic and Huntington Disease Comparison of : Olanzapine, la Tetrabenazine and Tiapride
		Study Results	No Results Available
		Conditions	Huntington Disease
		Interventions	Drug: Olanzapine Drug: Xenazine Drug: Tiapridal
		Sponsor/Collaborators	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
		Gender	Both
		Age Groups	Adult Senior
		Phases	Phase 3
		Enrollment	180
		Funded Bys	Other
		Study Types	Interventional
		Study Designs	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		First Received	February 29, 2008
		Start Date	April 2009
		Completion Date	March 2017
		Last Updated	July 30, 2015
		Last Verified	July 2015
Results First Received	No Study Results Posted		
Primary Completion Date	March 2016		
Outcome Measures	the Independence scale motor scale Psychiatric scale cognitive function scale metabolic parameters tolerance cost Function scale (TFC and Functionnal Appreciation Scale)		
2	Active, not recruiting	NCT Number	NCT02116530
		Title	Antiemetic Therapy With or Without Olanzapine in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Cancer Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy
		Study Results	No Results Available
		Conditions	Hematopoietic/Lymphoid Cancer Nausea and Vomiting Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific
		Interventions	Drug: Olanzapine Drug: Chemotherapy (cisplatin or cyclophosphamide and doxorubicin) Drug: Antiemetic treatment (ondansetron or granisetron or palonosetron; plus dexamethasone; plus fosaprepitant or aprepitant) Other: Placebo
		Sponsor/Collaborators	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI)
		Gender	Both
		Age Groups	Adult Senior
		Phases	Phase 3
		Enrollment	372
		Funded Bys	Other NIH
		Study Types	Interventional
		Study Designs	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Supportive Care Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
		First Received	April 15, 2014

Lp.	Status	Badanie	
		Start Date	August 2014
		Completion Date	null
		Last Updated	June 15, 2015
		Last Verified	June 2015
		Results First Received	No Study Results Posted
		Primary Completion Date	January 2016
		Outcome Measures	Proportion of patients with no nausea, defined as a response of 0 in the nausea item of Nausea and Vomiting Daily Diary/Questionnaire Nausea scores measured by the Nausea and Vomiting Daily Diary/Questionnaire Complete response, defined as no emetic episodes and no use of rescue medication measured by the Nausea and Vomiting Daily Diary/Questionnaire Incidence of potential toxicities related to olanzapine as measured by the Nausea and Vomiting Daily Diary/Questionnaire Frequency of rescue medication repeatedly measured by the Nausea and Vomiting Daily Diary/Questionnaire
3	Completed	NCT Number	NCT00380224
		Title	Study Comparing the Affect of Bifeprunox Vs Olanzapine on Weight During the Treatment of Outpatients With Schizophrenia.
		Study Results	No Results Available
		Conditions	Schizophrenia
		Interventions	Drug: bifeprunox, olanzapine
		Sponsor/Collaborators	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer
		Gender	Both
		Age Groups	Adult
		Phases	Phase 3
		Enrollment	120
		Funded Bys	Industry
		Study Types	Interventional
		Study Designs	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double-Blind
		First Received	September 21, 2006
		Start Date	July 2006
		Completion Date	September 2007
		Last Updated	December 18, 2007
		Last Verified	December 2007
		Results First Received	No Study Results Posted
		Primary Completion Date	null
	Outcome Measures	Change from baseline on body weight at the final evaluation. Change from baseline in triglyceride level; Change from baseline in waist circumference; and Change from baseline in total Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score.	
4	Completed	NCT Number	NCT00347425
		Title	Switch Study of Existing Atypical Antipsychotics to Bifeprunox
		Study Results	No Results Available
		Conditions	Schizophrenia and Schizoaffective Disorder
		Interventions	Drug: Aripiprazole Drug: Olanzapine Drug: Risperidone Drug: Quetiapine Drug: Ziprasidone Drug: Aripiprazole Drug: Olanzapine Drug: Risperidone Drug: Quetiapine Drug: Ziprasidone
		Sponsor/Collaborators	Solvay Pharmaceuticals H. Lundbeck A/S Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer
		Gender	Both
		Age Groups	Adult
		Phases	Phase 3

Lp.	Status	Badanie	
		Enrollment	286
		Funded Bys	Industry
		Study Types	Interventional
		Study Designs	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		First Received	June 30, 2006
		Start Date	December 2006
		Completion Date	February 2008
		Last Updated	May 20, 2008
		Last Verified	May 2008
		Results First Received	No Study Results Posted
		Primary Completion Date	February 2008
		Outcome Measures	Successful switch defined as those who complete the 4 weeks core study with no worsening of 2 successive post baseline assessments on the CGIS, exacerbation of EPS, or cardiovascular risk factors (body weight and fasting triglycerides) from baseline. Adverse events