



Rekomendacja nr 105/2013

z dnia 19 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861200; we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym



udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej.

Palmitynian paliperydonu (Xeplion) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia pacjentom stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji.

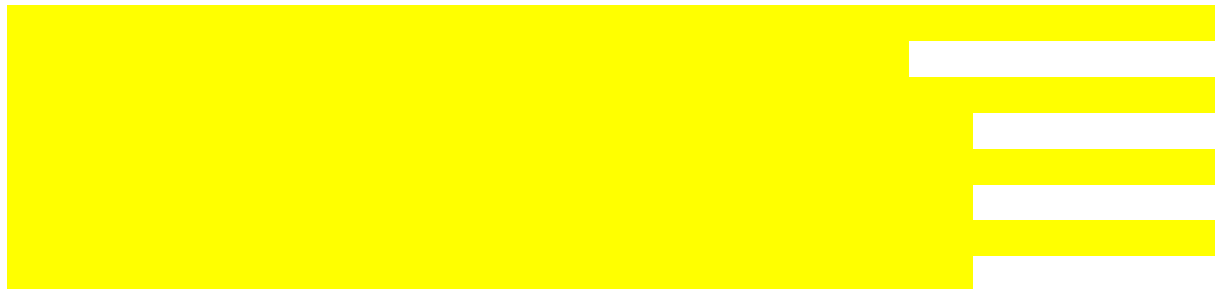


Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, wystąpił z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xeplion



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, dalej: ustawy o refundacji) – lek dostępny w aptece na receptę. Deklarowany poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie; w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej: „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperydonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu”.



Problem zdrowotny

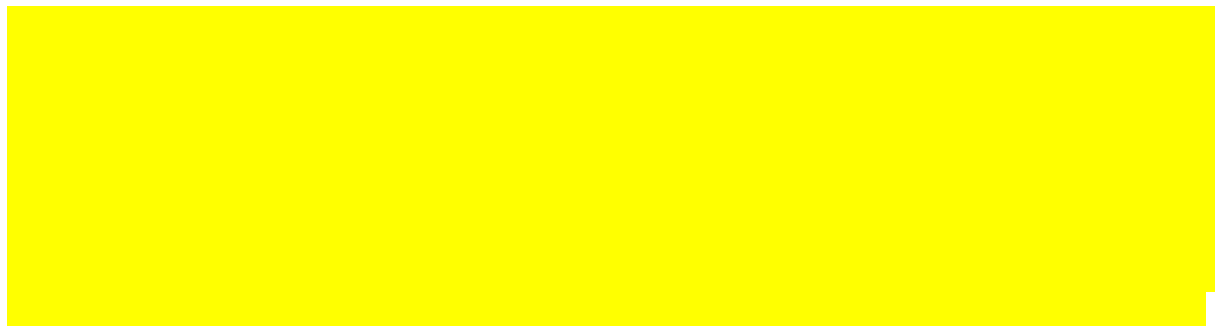
Schizofrenia polega na zaburzeniu lub grupie zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z: rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami. Zgodnie z danymi podanymi przez ekspertów klinicznych, dokładne oszacowanie populacji docelowej, zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, jest niemożliwe i mieści się w zakresie od ok. 5 000 do 40 000 chorych. Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów nasilenia choroby oraz zapobieganie jej nawrotom. Nieleczona lub źle kontrolowana schizofrenia prowadzi do przewlekłej psychozy z częstymi zaostrzeniami lub nawet do samobójstwa.

W Polsce populacja chorych na schizofrenię szacowana jest przybliżeniu na około 400 000 osób. Najczęściej rozpoznają się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Opis wnioskowanego świadczenia

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂, blokuje receptory alfa 1-adrenergiczne, H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi, chociaż jest silnym antagonistą receptorów D₂ (co zapewne łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki). Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem



Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia schizofrenii, jako leki długodziałające, podawane w iniekcjach, wymieniają: rysperydon, embonian olanzapiny oraz palmitynian paliperydonu (rysperydon, embonian olanzapiny są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce). Również eksperci kliniczni wymienili rysperydon i embonian olanzapiny jako leki stosowane aktualnie we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast wnioskodawca włączył do analizy klinicznej jako komparator tylko rysperydon LAI, co jednak po przeanalizowaniu aktualnej praktyki klinicznej oraz brzmienia zarejestrowanych wskazań powyższych leków i populacji z wniosku zostało uznane przez Agencję za poprawny wybór.

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS, charakteryzującej stan chorego) dla badań *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazała nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*) palmitynianu paliperydonu względem rysperydonu LAI. Natomiast w przypadku badania *Fleischacker 2012* kryterium „*non-inferiority*” nie zostało spełnione. Fakt ten mógł być związany z przyjętym schematem dawkowania, w wyniku którego chorzy otrzymali zbyt niską, niezgodną z *ChPL Xeplion* dawkę inicjującą (50 mg eq.), co skutkowało nieosiągnięciem stężenia docelowego dla tego leku. Wynik metaanalizy dla różnicy średnich zmian wyników w skali PANSS, przeprowadzonej dla tych trzech badań RCT, wyniósł 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38); $p = 0,226$ i wykazał nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, przy czym w każdym z powyższych badań w obu grupach stwierdzono poprawę objawów schizofrenii (zmniejszenie wyniku w skali PANSS). Badano również zmianę wyniku w poszczególnych podskalach i domenach skali PANSS. Większość z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, poza różnicą średnich dla wyniku w podskali oceniającej stopień nasilenia pozytywnych objawów schizofrenii, gdzie MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14), co oznacza istotnie mniejsze zmniejszenie się wyniku w grupie paliperydonu niż rysperydonu LAI (mniejszą skuteczność palmitynianu paliperydonu niż rysperydonu LAI w zmniejszeniu nasilenia objawów pozytywnych schizofrenii).

Również dla drugorzędowych punktów końcowych wykazano poprawę stanu chorego niezależnie od stosowanego leku, a wyniki dla poszczególnych punktów końcowych były w większości bardzo zbliżone w obu badanych grupach. Różnice pomiędzy ramionami badań były głównie nieistotne statystycznie. Także metaanalizy nie wykazywały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy paliperidonem LAI, a rysperydonem LAI. Metaanaliza wykonana dla odsetków odpowiedzi na leczenie uzyskanych w badaniach *Fleischhacker 2012* i *Pandina 2011* nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi lekami.

Przeprowadzona analiza skuteczności na podstawie włączonych badań RCT porównujących paliperidon o przedłużonym działaniu z placebo potwierdziła skuteczność stosowania tego leku w leczeniu schizofrenii.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności praktycznej palmitynianu paliperidonu.

Bezpieczeństwo stosowania

Z analizy bezpieczeństwa wykonanej przez Wnioskodawcę wynika, że większość z występujących zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących paliperidon jest tymi samymi zdarzeniami, które występują w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeplion (analiza bezpieczeństwa wykonana dla porównania palmitynianu paliperidonu względem placebo).

Natomiast w odniesieniu do wyników analizy profili bezpieczeństwa stosowania paliperidonu LAI względem rysperydonu LAI stwierdzono, że leki te charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, za wyjątkiem niektórych zdarzeń niepożądanych. Dla większości z badanych punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę, lub co najmniej 2% różnicę w częstości występowania danego zdarzenia niepożądanego pomiędzy paliperidonem o przedłużonym działaniu a rysperydonem LAI.

Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie chorych stosujących paliperidon LAI (przewaga paliperidonu): jakiegokolwiek TEAEs (ang. – *treatment emergent adverse events* - zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia), TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi – hiperkinezja, TEAEs związane z prolaktyną – brak menstruacji (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść rysperydonu LAI), lęk, akatyzyja, drżenie, zaparcia, pogorszenie EPS w skali SAS – parkinsonizm, niepokój, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zmniejszenie masy ciała o ≥ 7 , zapalenie nosogardzieli, zwiększenie stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn.

Zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie chorych stosujących paliperidon LAI (przewaga rysperydonu LAI): poważne TEAEs, poważne TEAEs związane z nawrotem choroby, bezsenność, senność, drżenie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaparcia, ból w miejscu iniekcji, pogorszenie lub nawrót schizofrenii (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść paliperidonu LAI), spowolnienie ruchowe, zaburzenia psychotyczne, zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem – również w wartościach bezwzględnych dla średniego zwiększenia stężenia prolaktyny rysperydon wykazywał przewagę nad paliperidonem.

Innymi najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, raportowanymi u chorych przyjmujących paliperidon LAI (dla których różnica pomiędzy grupą paliperidonu a rysperydonu LAI nie przekroczyła 2%), są: zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, ból głowy, TEAEs związane z prolaktyną ogółem, jakiegokolwiek zwiększenie masy ciała oraz pogorszenie objawów pozapiramidowych (w kolejności akatyzyja oraz dyskinezya późne).

Pozostałe badania

Wyniki analizy *post-hoc* (Sliwa 2011a) przeprowadzonej dla populacji chorych z diagnozą schizofrenii w czasie ≤ 5 lat przed rozpoczęciem badania, potwierdziły wyniki uzyskane dla populacji ogólnej. Jedynym zdarzeniem niepożądanym, dla którego różnica pomiędzy grupami była istotna

statystycznie, był ból w miejscu podania, który występował częściej w grupie chorych otrzymujących paliperydon długodziałający: RR = 7,42 (95% CI: 1,21; 45,93). Również poszerzona ocena bezpieczeństwa paliperydonu potwierdziła wyniki otrzymane w wyniku analizy włączonych badań RCT.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeplion (paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu)

[Redacted content]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

[REDAKTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której przeanalizowano wpływ objęcia refundacją ze środków publicznych produktu leczniczego Xeplion (palimitynian paliperydonu) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę,

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: walijską All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) z 2012 roku, francuską Haute Autorité de Santé (HAS) z 2012 roku, szkocką Scottish Medicines Consortium (SMC) z 2011 roku i australijską Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) z 2010 roku. Wydanie pozytywnej rekomendacji uzasadniano wyższą skutecznością palmitynianem paliperydonu w stosunku do placebo i nie gorszą skutecznością w porównaniu do rysperydonu LAI w danym wskazaniu. Rekomendacja pozytywna HAS dotyczyła wskazania: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

Wyszukano jedną pozytywną rekomendację z ograniczeniami wydaną przez nowozelandzką agencję Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC). PTAC uznał, że palmitynian paliperydonu może zostać wpisany do Wykazu Farmaceutycznego jedynie pod warunkiem, że będzie tak samo lub mniej kosztowny niż rysperydon LAI.

Odnaleziono również 2 negatywne rekomendacje refundacyjne: francuską (HAS) z 2012 r. oraz kanadyjską Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) z 2011 r. Rekomendacja HAS dotyczy wskazania: u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon; zgodnie z rekomendacją Xeplion można stosować doustnie bez uprzedniej stabilizacji, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji. Rekomendacja francuska jest negatywna w tym wskazaniu, ponieważ: utrudnione jest określenie populacji docelowej oraz, przy obecnym stanie wiedzy, rzeczywiste korzyści stosowanie Xeplionu są niewystarczające. Rekomendacja CADTH jest negatywna ze względu na fakt, iż: koszt dawki palmitynianu paliperydonu jest większy niż koszt odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.

Ponadto w 2012 r. w Wielkiej Brytanii opublikowano dwie lokalne rekomendacje refundacyjne: *North East Treatment Advisory Group* (NETAG) i *Greater Manchester Medicines Management Group* (GMMM). Obie rekomendacje były negatywne. Uzasadnieniem decyzji był brak pewności, co do skuteczności produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii oraz zbyt wysokie koszty tego produktu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.03.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18226-2/KWA/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, EAN 5909990861200; we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861170, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, nr 171/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861187, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, nr 172/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861194, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, nr 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861200, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861170, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861187, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 172/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861194, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861200, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.
5. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-5/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xeplion (palmitynian paliperidonu) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego.