



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu)**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-5/2013

Data ukończenia 08.08.2013 r.

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AIMS	– (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>) – skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BARS	– (ang. <i>Barns Akathisia Rating Scale</i>) – skala Akatyzi Barnesy
bd	– brak danych
BMI	– (ang. <i>Body Mass Index</i>) – wskaźnik masy ciała
CADTH	– ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health</i>
CGI-S	– (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>) – skala służąca do oceny stopnia ciężkości schizofrenii
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
DSM-IV	– (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>) – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA)
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja Leków
EPS	– (ang. <i>Extrapyramidal Symptoms</i>) – objawy pozapiramidowe
FDA	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FGA	– (ang. <i>first generation antipsychotics</i>) – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, typowe
H2H	– (ang. <i>Head-to-Head Trial</i>) – badanie bezpośrednio porównujące dwie interwencje
i.m.	– (łac. <i>intramuscularis</i>) podanie domięśniowe leku
ICD-10	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVRS	– (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>) – interaktywny system głosowy
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAI	– (ang. <i>long acting injectable</i>) postać leku (rysperydonu) długodziałająca podawana w iniekcji
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LOCF	– (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) metoda imputacji danych, polegająca na zastępowaniu brakującego wyniku ostatnim dostępnym pomiarem
LPIIG	– leki przeciwpsychotyczne II generacji
MD	– (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
mg eq.	– (ang. <i>milligram equivalent</i>) – ekwiwalent farmakologicznie aktywnej frakcji
NNT	– (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OLZ LAI	– embonian olanzapiny o przedłużonym uwalnianiu podany w iniekcji
p.o.	– (łac. <i>per os</i>) podanie doustne leku
PANSS	– (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>) – skala służąca do oceny stopnia nasilenia pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii
PLC	– placebo
PP/PP LAI	– palmitynian paliperydonu
PSP	– (ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>) – skala służąca do oceny funkcjonowania chorego na schizofrenie
RCT	– (ang. <i>randomized controlled trial</i>) – randomizowane badanie kliniczne
RIS-LAI	– rysperydon o przedłużonym uwalnianiu podany w iniekcji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR	– (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
SAS	– (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>) – skala oceny Simpsona i Angusa
SDS	– (ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i>) – kwestionariusz zespołu deficytowego
SGA	– (ang. <i>second generation antipsychotics</i>) leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, atypowe
SIGN	– ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TEAEs	– (ang. – <i>treatment emergent adverse events</i>) zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
VAS	– (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) – wizualna skala analogowa
WFSBP	– ang. <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i>
Wytyczne	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	20
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	51
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	55
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	61
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	61
4. Ocena analizy ekonomicznej	61
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	64
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	66
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	72
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
5. Ocena analizy wpływu na budżet	73

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	78
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	78
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	83
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	83
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	85
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	86
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	88
9.1. Rekomendacje kliniczne	88
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	89
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	91
11. Opinie ekspertów.....	91
12. Kluczowe informacje i wnioski	96
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	104

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

27.03.2013 MZ-PLR-460-18226-2/KWA/13

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Xeplion (palmitynian paliperydonu)

- 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170,
- 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861187,
- 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861194,
- 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861200,

Wnioskowane wskazanie: 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.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Uwaga AOTM: dane przedstawione zgodnie z wnioskiem, brak szczegółowego doprecyzowania kategorii refundacyjnej*
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

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

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen-Cilag International NV, Belgia.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Janssen-Cilag International NV – Rispolept Consta (rysperydon).
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 28 marca 2013 r. do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLR-460-18226-2/KWA/13 (z dnia 27 marca 2013 r.), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku :

- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170,
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861187,
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861194,
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, 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 paliperydonem.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego i Analiza Kliniczna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii. Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy: [redacted] - [redacted]
- Analiza Ekonomiczna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii, Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy: [redacted] - [redacted]
- Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej i Analiza Racjonalizacyjna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii, Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy: [redacted] - [redacted]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 19 kwietnia 2013 r. poinformowano MZ o zidentyfikowanych niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 20 maja 2013 r. pismem znak: MZ-PLR-460-18226-5/KWA/13 (pismo z dnia 16 maja 2013 r.), MZ poinformowało o zawieszeniu postępowania. Natomiast w dniu 08 lipca 2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-18225-7/KWA/13 (pismo z dnia 04 lipca 2013 r.) otrzymano postanowienia podjęcia zawieszono postępowania.

W dniu 17 lipca 2013 r. do AOTM wpłynęły (częściowo) uzupełnione analizy Wnioskodawcy przekazane przez MZ. Wnioskodawca nie uzupełnił następujących informacji:

- Brak przedstawienia oszacowania docelowej populacji w wariacie epidemiologicznym, zawarty w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań w § 6. ust. 3 Rozporządzenia.

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu chorych na schizofrenię – uzupełnienie raportu w kontekście uwag zawartych w piśmie Ministra Zdrowia nr: MZ-PLR-460-18226-3/KWA/13. Autorzy: [redacted] - [redacted].

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

2.2. Wczesniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna Xeplion (palmitynian paliperydonu) jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wczesniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rysperydon			
Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta.	Stanowisko R/K nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 65/2011 z dnia 19 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania wnioskowanego świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe świadczą o zadowalającej skuteczności i bezpieczeństwie rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Problem złej współpracy chorego znacznie utrudnia farmakoterapię schizofrenii. Dotychczasowe doświadczenia z opiniowanym lekiem świadczą o jego przydatności w praktyce klinicznej, ponadto żaden inny lek z grupy neuroleptyków II generacji nie jest obecnie dostępny w formie o przedłużonym uwalnianiu. Koszty finansowania produktu Risperlept Consta Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania wnioskowanego świadczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne dane naukowe wskazują, że rysperydon o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych oraz zmniejsza liczbę hospitalizacji. Ponadto rysperydon o przedłużonym działaniu w konkretnych przypadkach wykazuje przewagę nad rysperydonem podawanym doustnie.
Olanzapina			
ZypAdhera 210 mg, 300 mg i 405 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, fio ka ze szkła typu I, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.	Stanowisko R/K nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Forma domięśniowa olanzapiny, uznanego i skutecznego leku przeciwpsychotycznego, nie ustępuje formie doustnej w zakresie efektywności klinicznej, posiada zadowalający profil bezpieczeństwa oraz jest wygodniejsza w stosowaniu u niektórych pacjentów, stąd powinna być finansowana ze środków publicznych. Jednocześnie Rada uważa, że obecny koszt terapii preparatem ZypAdhera jest zbyt wysoki i zaleca jego obniżenie do poziomu kosztu stosowania formy doustnej	Nie dotyczy

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

[Źródło: Meder 2004]

Epidemiologia

Szacują się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, jest to około 1 procent populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 20/100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

[Źródło: Meder 2004, Biała Księga 2011, Wright 2008]

Etiologia i patogeneza

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne nie są jednoznacznie określone. Wśród czynników środowiskowych wymienia się:

- czynniki fizyczne,
- czynniki psychologiczne,
- czynniki społeczne.

Za genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii przemawia znacznie zwiększone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych. Obecnie wiadomo, że nie jest to na pewno dziedziczenie jednogenowe. Za najbardziej prawdopodobny uważa się związek schizofrenii z genem COMPT (gen katecholo-O-metylotransferazy). Udowodniono również asocjację z genami neuroreguliny 1, dysbindyny, dehydrogenazy prolinowej, D-amionooksydazy, genem regulatorowym białka G i genem G 72. Istnieje również kilka poważnych hipotez rozwoju schizofrenii związanych z substancjami chemicznymi obecnymi w mózgu jak dopamina, serotonina, glutaminian, asparaginian czy fosfolipidy. Powstała również neurorozwojową hipotezę schizofrenii, która wyjaśnia powiązanie schizofrenii z problemami okołoporodowymi.

[Źródło: Wright 2008]

Klasyfikacja

Kliniczne podtypy schizofrenii według ICD-10:

- F20.0 schizofrenia paranoidalna,
- F20.1 schizofrenia hebefreniczna,
- F20.2 schizofrenia katatoniczna,
- F20.3 schizofrenia niezróżnicowana,
- F20.4 depresja poschizofreniczna,
- F20.5 schizofrenia rezydualna,
- F20.6 schizofrenia prosta,
- F20.8 inna schizofrenia,
- F20.9 schizofrenia nieokreślona.

[Źródło: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> data dostępu: 15.05.2013]

Obraz kliniczny

Istnieje wiele cech klinicznych schizofrenii, jednak występowanie równocześnie więcej niż kilku objawów jest rzadko spotykane. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne („ubytkowe”), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania.

[Źródło: Meder 2004, Wright 2008]

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Leczenie i cele leczenia

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymujące zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup:

1. leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperydol,
2. leki drugiej generacji (atypowe), np. olanzapina, kwetiapina, rysperydon.

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi, jest fakt, że są one skojarzone z rzadszym występowaniem działań niepożądanych, ponadto leki atypowe mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych.

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych. Iniekcje o szybkim działaniu stosowane są u pacjentów, którzy są w stanie pobudzenia lub nie wyrażają zgody na stosowanie leków doustnych. Iniekcje o przedłużonym działaniu zaleca się używać u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

Uzupełnieniem leczenia przeciwpsychotycznego, w przypadku pacjentów z pobudzeniem lub z objawami lęku może być benzodiazepin, a u pacjentów z komponentem afektywnym lit. Chorzy na schizofrenie, u których zaobserwowano depresję poschizofreniczną powinni być leczeni przeciwdepresyjnie (w tym terapią elektrowstrząsową).

Pacjent z przypisanym skutecznym leczeniem podtrzymującym, może zostać wypisany ze szpitala i rozpocząć terapię pozafarmakologiczną, czyli: psychoedukację, psychoterapię, czy działania społeczne.

[Źródło: Wright 2008]

Przebieg naturalny i rokowanie

Około 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią, doświadczy tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część może pozostać pod opieką instytucji i cierpieć na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umrzeć przedwcześnie, popełniając samobójstwo.

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

1. Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii, bez objawów rezydualnych, występuje w 22% przypadków.
2. Nawracające epizody, bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami, w 35% przypadków.
3. Nawracające epizody, z znacznymi objawami zaburzeń o charakterze nie postępującym pomiędzy epizodami, w 8% przypadków.
4. Nawracające epizody, z znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami, w 35% przypadków.

[Źródło: Wright 2008]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170, Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861187, Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861194, Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861200.
Substancja czynna	palmitynian paliperydonu
Droga podania	Iniekcja domięśniowa

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Mechanizm działania	Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT ₂ i dopaminergicznymi D ₂ , blokuje receptory alfa 1-adrenergiczne, H ₁ -histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi, chociaż jest silnym antagonistą receptorów D ₂ (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.
----------------------------	--

Źródło: ChPL Xeplion

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz tabela powyżej) dopuszczone do obrotu jest również Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg, 1 ampułko-strzykawką.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	04.03.2011 r.
Wnioskowane wskazanie	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.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawka początkowa, w pierwszym dniu leczenia – 150 mg, następnie 100 mg w 8 dniu. Zalecana, podawana co miesiąc, dawka podtrzymująca – 75 mg (powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i mieścić się w zakresie od 25 mg do 150 mg, dawka może być modyfikowana, co miesiąc). Rozpoczynając leczenie za pomocą Xeplionu można przerwać podawanie doustnego paliperydonu lub rysperydonu. Nie jest wymagane stosowanie dwóch dawek początkowych u pacjentów przestawionych z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion. Zamieniaj Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki Xeplionu, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperydon wstanie stacjonarnym wynoszą: <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 50 mg palmitynianu paliperydonu, co miesiąc, • 37,5 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 75 mg palmitynianu paliperydonu, co miesiąc, • 50 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 100 mg palmitynianu paliperydonu, co miesiąc. Zalecane dawki początkowe dla pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, powinny wynosić 100 mg w 1. dniu leczenia i 75 mg w 8. dniu.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. 2. U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy	Nie

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Janssen-Cilag International NV. Palmitynian paliperydonu został również zarejestrowany przez FDA 31 lipca 2009 r. pod nazwą handlową Invega Sustenna¹.

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (data dostępu 07.08.2013 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

[Redacted]	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa: „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperidonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu”.
[Redacted]	[Redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego przez analityka AOTM wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia schizofrenii lekami I oraz II generacji. Trzy z nich odnoszą się również do leków przeciwpsychotycznych długodziałających podawanych w iniekcjach. Wytyczne te wymieniają tutaj:

- rysperydon (*WFSBP 2013, Zalecenia Konsultanta Krajowego (...) 2012, CADTH 2011*);
- palmitynian paliperidonu (*WFSBP 2013, CADTH 2011*);
- embonian olanzapiny (*WFSBP 2013, Zalecenia Konsultanta Krajowego (...) 2012, CADTH 2011*).

Wszyscy eksperci kliniczni, w przedstawionych Agencji opiniach, zgodnie twierdzili, iż wnioskowana technologia powinna być refundowana. Jedynie jeden z nich, pomimo stwierdzenia zasadności finansowania palmitynianu paliperidonu, wskazał argumenty za jego niefinansowaniem ze środków publicznych, uzasadniając to refundowaniem 2 innych preparatów z grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych. Wszyscy eksperci podkreślali udowodnioną wysoką skuteczność tego leku oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa jego stosowania. Jako leki aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wszyscy eksperci wymienili produkty lecznicze zawierające rysperydon (Rispolept Consta) oraz olanzapinę o przedłużonym uwalnianiu (Zypadhera). Niektórzy wymienili również leki pierwszej generacji podawane w iniekcjach o przedłużonym uwalnianiu tj.: haloperidol, flupentyksol, oraz zuklopentyksol. Większość z ekspertów powoływała się na wytyczne, przedstawione w książce z 2011 r.: „Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych”, pod red. M. Jarema. Zgodnie z treścią powyższej książki jeden z ekspertów zwrócił uwagę na fakt, iż stosowanie leków neuroleptycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu jest powszechnie zalecane do stosowania u chorych na schizofrenię, u których *compliance* jest niewystarczający, a u których stwierdzono poprawę stanu choroby podczas przyjmowania formy doustnej tych leków.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia schizofrenii.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Szkocja	SIGN, 2013	Rekomendacje zalecają leczenie zaostrzeń lub nawrotów schizofrenii za pomocą: amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny i innych leków pierwszej generacji. Jednocześnie należy podkreślić, że mimo porównywalnej skuteczności leczenia lekami pierwszej i drugiej generacji, to pierwsza generacja leków skojarzona jest z większym ryzykiem wystąpienia działania niepożądanego, w szczególności wzrost masy ciała.
Federacja światowa	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2013	<p>U osób chorych na schizofrenię zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego. W ramach farmakoterapii schizofrenii zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych FGA (ang. <i>first-generation</i> antipsychotics, FGA – <i>typical</i> – leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji, typowych) i SGA (ang. <i>second-generation antipsychotics</i> – leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, atypowych). Stosowanie leków FGA i SGA przynosi podobny rezultat odnośnie do obniżania występowania objawów schizofrenii, jednak część dowodów naukowych wskazuje na przewagę niektórych SGA (arypiprazol, rysperydon, olanzapina, klozapina, amisulpryd, sertindol) nad FGA w nie przerywaniu przez pacjentów leczenia oraz zapobieganiu nawrotom choroby. Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i zależeć od wcześniejszych doświadczeń pacjenta z danym produktem leczniczym oraz tolerancją pacjenta na dane leczenie. Około 40% pacjentów chorych na schizofrenię nie stosuje się do zaleceń leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jedną z głównych przewag stosowania leków w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych jest właśnie stosowanie się pacjentów do zaleceń terapii. Innymi zaletami są: stosowanie najniższej efektywnej dawki, uniknięcie problemów z absorpcją leku w przewodzie pokarmowym, obejście wątroby w procesie metabolizmu leku oraz zmniejszone ryzyko przypadkowego przedawkowania leku przez pacjenta. Wadami stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych są: mniejsza elastyczność administracji, ograniczenia związane z dopasowaniem optymalnej dawki, opóźnione ustąpienie efektów ubocznych po zaprzestaniu podawaniu leku oraz sporadycznie występujące objawy w miejscu podania. Leki w postaci długodziałających iniekcji stosowane są rzadko we Francji, czy w USA, natomiast często stosowane są w Wielkiej Brytanii i Australii. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA) w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rysperydon, • palmitynian paliperidonu, • embonian olanzapiny. <p>Dostępne dowody naukowe nie wskazują na przewagę konkretnego leku przeciwpsychotycznego lub konkretnej grupy leków przeciwpsychotycznych nad pozostałymi. Jednak istnieją dowody wskazujące na przewagę niektórych SGA w odczuwaniu przez pacjentów subiektywnego odczucia dobrego samopoczucia.</p>
Polska	Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG), 2012	<p>Zalecenie te zostały wydane, w związku z wprowadzeniem do leczenia nowych leków II generacji: asenpiny, olanzapiny o przedłużonym działaniu oraz szybko działającej olanzapiny, stosowanej w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub u pacjentów z epizodem manii. Zawiera również ogólne zalecenia stosowania LPIIG. Według zaleceń Konsultanta Krajowego prowadzenie oraz zmiana leczenia każdym lekiem przeciwpsychotycznym powinna mieć uzasadnienie klinicznie. Nie zaleca się zmiany leku u chorego o zadowalającym stanie psychicznym. Zmiana leków klasycznych na LPIIG musi być odpowiednio uargumentowana. Leczenie LPIIG prowadzi się do chwili uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, jak również polepszenia <i>compliance</i>, przy czym uzyskanie samej poprawy stanu chorego jest niewystarczające do zakończenia leczenia.</p> <p>Zalecenia te wymieniają, jako leki przeciwpsychotyczne II generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olanzapinę o przedłużonym działaniu (stosowaną u chorych, którzy uzyskali odpowiednią stabilizację choroby, podczas leczenia olanzapiną p.o.); • olanzapinę (p.o. w dawkach jednorazowych lub podzielonych, stosowanych w leczeniu objawów pozytywnych, objawów negatywnych, niepokoju, pobudzenia oraz bezsenności); • olanzapinę (i.m., stosowaną w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub pacjentów z epizodem manii); • rysperydon o przedłużonym działaniu (stosowany u chorych z nawrotem choroby, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorego);</p> <ul style="list-style-type: none"> • rysperydon (p.o., stosowany w leczeniu objawów negatywnych, pozytywnych i aktywizacji chorych); • sertindol (stosowany u chorych, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, oraz dodatkowo ze stanem zdrowia psychicznego nie poprawiającym się lub poprawiającym się nieznacznie po uprzednio stosowanym leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej 1 LPIIG, lub też u chorych źle tolerujących inne leki neuroleptyczne, w tym co najmniej 1 LPIIG); • amisulpryd (w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych i aktywizacji choroby); • aripiprazol (w terapii objawów negatywnych, przy uprzedniej złej tolerancji innych leków); • asenapinę (w celu leczenia epizodów maniакаlnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I); • kwetiapinę (w leczeniu objawów negatywnych, średnim nasileniu objawów, objawów afektywnych oraz nasilonych objawów pozapiramidowych); • zyprasydon (w terapii objawów pozytywnych i negatywnych); • zyprasydon (iniekcja domięśniowa, stosowany w celu szybkiego opanowania pobudzenia u chorych na schizofrenię). <p>W przypadku olanzapiny i rysperydonu o przedłużonym działaniu, przeciwwskazaniem do stosowania jest nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze oraz skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi jak również fakt, że chory nie był dotychczas leczony odpowiednio olanzapiną/rysperydonem w formie doustnej, ze satysfakcjonującym efektem (z uzyskaniem stabilizacji obrazu klinicznego).</p> <p>Wytyczne te wymieniają również szczególne wymagania monitorowania przy leczeniu LPIIG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olanzapina o przedłużonym działaniu – należy monitorować masę ciała, poziom glukozy we krwi i profil lipidowy oraz przez wystąpienie zespołu poiniekcyjnego co najmniej 3 godz. po wstrzyknięciu; • rysperydon o przedłużonym działaniu – kontrola poziomu prolaktyny, oraz objawów pozapiramidowych.
Kanada	CADTH, 2011	<p>Rekomendację wyszczególniają dwie kategorie leków przeciwpsychotycznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki pierwszej generacji – typowe (ang. <i>first-generation</i> antipsychotics, FGA - <i>typical</i>). 2. Leki drugiej generacji – atypowe (ang. <i>second-generation</i> antipsychotics, SGA - <i>atypical</i>). <p>Wytyczne wymieniają, jako atypowe leki przeciwpsychotyczne dostępne w Kanadzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol, • klozapina, • olanzapina, • paliperidon, • paliperidon do iniekcji o przedłużonym działaniu, • kwetiapina, • rysperydon, • rysperydon do iniekcji o przedłużonym działaniu, • zyprasydon. <p>Ponadto w Stanach Zjednoczonych Ameryki dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • asenapina, • olanzapina o przedłużonym uwalnianiu, • iloperydon.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		W Unii Europejskiej dostępne są: <ul style="list-style-type: none"> • sulpiryd, • amisulpryd.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie 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 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Aktualnie stosowanymi lekami w formie depot w Polsce są: haloperidol, flupentikol, risperidon, olanzapina.	Uważam, że uwzględniając powyższe należy nie zastępować dotychczas stosowanej terapii lekami o przedłużonym działaniu, a dodać paliperidon.	Haloperidol o powolnym uwalnianiu – Decaldol.	Risperidon o przedłużonym działaniu (Rispolept - Consta) i olanzapina o przedłużonym działaniu (Zypadhera) [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2011]	Wg Marka Jaremy – Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii – Rispolept Consta i Zypadhera [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2011]
	Inne technologie stosowane w podanym wskazaniu to Rispolept Consta i Zypadhera.	Do technologii, które mogą zostać zastąpione przez technologie wnioskowane mogą być zaliczone Rispolept Consta i Zypadhera oraz Haloperidol w iniekcji (Haloperidol Decanoas – Decaldol). Argumenty przemawiające za wnioskowaną technologią to szybko osiągalny efekt terapeutyczny po podaniu oraz brak objawów niepożądanych (jak w Decaldol).	Nie jestem w stanie wskazać najtańszej technologii o zbliżonych parametrach (braku objawów niepożądanych). Decaldol jest najtańszym lekiem klasycznym stosowanym w celu uzyskania szybkiej interwencji medycznej jednak jest obciążony znacznym potencjałem objawów niepożądanych i ma ograniczone zastosowanie do przypadków związanych z brakiem współpracy.	Wnioskowana technologia palmitynian paliperidonu charakteryzuje się czterema postaciami dawek do stosowania, może być podawany w iniekcjach domięśniowych, w dwóch obszarach mięśniowych, działa szybko po podaniu, ma ograniczone do minimum działania niepożądane, jest skuteczna u osób dorosłych.	Palmitynian paliperidonu jest technologią rekomendowaną we wskazaniu u dorosłych pacjentów z diagnozą schizofrenii, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu spowodowanym udokumentowanych brakiem współpracy. Charakteryzuje się brakiem ryzyka wystąpienia zespołu poinfekcyjnego. Ma korzystny profil bezpieczeństwa.
	Leczenie klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi o przedłużonym działaniu (flupentiksol, haloperidol, perfenazyna, zuklopentiksol). Leczenie lekami II generacji o przedłużonym działaniu (olanzapina = Zypadhera; risperidon = Consta).	Leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu (Consta).	Leczenie haloperidolem o przedłużonym działaniu (Decaldol)	Leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu oraz leczenie olanzapiną o przedłużonym działaniu [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2011]	Leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu oraz leczenie olanzapiną o przedłużonym działaniu [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2011]

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	W nawrotach schizofrenii spowodowanych brakiem współpracy najczęściej stosowane są typowe leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu w iniekcjach (haloperidol, flupentyksol, zuklopentyksol) – ok. 60%. Pozostali chorzy leczeni są lekami atypowymi o przedłużonym działaniu: rispoleptem constą i zypadherą.	Wnioskowana technologia uzupełni dotychczasowe stosowane metody terapii, nie zastąpi ich.	Klasyczne leki przeciwpsychotyczne.	Skuteczność jest porównywalna, natomiast bezpieczeństwo leków atypowych wydaje się być wyższe.	Postępowanie w przypadku niesatysfakcjonującej współpracy chorego opisane zostało w „Standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych” pod red. M. Jaremy (Via Medica 2011) i sprowadza się m.in. przede wszystkim do zastosowania leków o przedłużonym działaniu.
[REDAKTOWANE]	Leki neuroleptyczne (przeciwpsychotyczne) I i II generacji w postaci tabletek, płynów oraz iniekcji krótko (kilka godzin), średnio (48 godzin) i długo (2-4 tyg.) działających.	Wnioskowana technologia może stanowić uzupełnienie istniejących.	Typowy lek neuroleptyczny, haloperidol w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (Decaldol).	Dwa preparaty atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu (Rispolept-consta), oraz olanzapina (Zypadhera) o podobnej skuteczności działania. Ostatnie porównanie wskazuje na podobną skuteczność palmitynianu paliperidonu oraz risperidonu w iniekcjach o przedłużonym działaniu (Alphs i wsp, 2013).	Stosowanie leków neuroleptycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu u chorych na schizofrenię, u których współpraca jest niewystarczająca, a uzyskano korzystny wynik stosowania doustnej postaci danego leku jest powszechnie rekomendowane we wszystkich standardach terapeutycznych, również opracowanych w naszym kraju (Jarema i wsp., 2011). Palmitynian paliperidonu dołącza do dwóch stosowanych w naszym kraju w iniekcjach o przedłużonym działaniu leków przeciwpsychotycznych nowej generacji (risperidonu i olanzapiny). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na jego przydatność u chorych na schizofrenię i istotną skuteczność kliniczną, (Kim i wsp. 2012).

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd interwencji refundowanych w danym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detalicz.	Wysokość limitu finansow.	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatn.	Wysokość dopłaty pacjenta
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym											
Risperidonum	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 50 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego (1-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)	5909991058029	178.6, Leki przeciwpysych otyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	577,8	612,47	640,28	640,28	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyn ku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,2
Risperidonum	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 37,5 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego (1-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)	5909991058128		433,35	459,35	483,33	483,33	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyn ku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,2
Risperidonum	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 25 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzykiwań domięśniowych (1 calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2 calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)	5909991058227		288,9	306,23	326,39	322,22	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyn ku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	7,37

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. (link: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32235> dostęp 07.08.2013)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla paliperydonu w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu

w analizie wnioskodawcy wskazano rysperydon w analogicznej postaci. Kluczowe argumenty, którymi Wnioskodawca uzasadnił wybór komparatorów przedstawia poniższa tabela.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do tak szczegółowo określonej populacji refundacyjnej. Wskazują one na możliwość stosowania następujących leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu, podawanych w iniekcji domięśniowej: rysperydon, paliperydon i olanzapina.

W opinii ekspertów klinicznych rysperydon i olanzapina w postaci o przedłużonym działaniu również są rekomendowane w leczeniu chorych z niewystarczającym *compliance*, w wyniku czego u których nastąpił nawrót lub pogorszenie choroby. Również wybrane typowe leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu w iniekcjach (haloperidol, flupentyksol, zuklopentyksol) zostały wymienione przez niektórych ekspertów jako leki stosowane obecnie we wnioskowanej populacji.

Mając na uwadze powyższe oraz wnioskowane wskazanie, należy uznać, iż wybór komparatora wydaje się zasadny, gdyż wybrano refundowany komparator, będący aktualnym standardem leczenia we wnioskowanej populacji, co spełnia wymagania dla wyboru komparatora zgodne podane w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Rysperydon w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu	<ul style="list-style-type: none"> - „Podstawowymi komparatorami powinny być zatem inne neuroleptyki atypowe w postaci domięśniowej dostępne i refundowane w polskich warunkach”: rysperydon (Rispolept Consta) oraz olanzapina (Zypadhera). - „Preparaty Rispolept Consta refundowane są w przypadku leczenia schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”. - „ (...) pacjenci uzyskujący kontrolę choroby w trakcie terapii olanzapiną (wskazanie do stosowania olanzapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu), nie stanowią populacji, która kwalifikować będzie się do refundowanego ze środków publicznych leczenia preparatem Xeplion”. - „(...) paliperydon jest chemicznie aktywnym metabolitem rysperydonu, zasadnym wydaje się przyjęcie właśnie rysperydonu w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu jako głównego komparatora dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analogicznej postaci paliperydonu”. 	Brak uwag
Placebo	„Zakładając niewielką liczbę prób klinicznych z randomizacją porównujących bezpośrednio paliperydon z rysperydonem o przedłużonym uwalnianiu, celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa należy przeprowadzić również ocenę paliperydonu z placebo”.	Brak uwag

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukano 10 przeglądów systematycznych spełniających kryterium włączenia do analizy. Synteza wyników z publikacji: *Koola 2012*, *Newton 2012*, *Carter 2012*, *Olivares 2011* i *Fleischhacker 2009* była syntezą jakościową, natomiast w przeglądach: *Nussbaum 2012*, *Nussbaum 2012a*, *Leucht 2012*, *De Hert 2012* i *Citrome 2010* dodatkowo wyniki poddano syntezie ilościowej. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, opublikowanych w latach 2008-2013, w języku polskim lub angielskim, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo palmitynianu paliperydonu we wnioskowanej populacji w porównaniu z dowolnym komparatorem. Nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy opracowań wtórnych, oceniające efektywność kliniczną palmitynianu paliperidonu w leczeniu schizofrenii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Koola 2012*</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie było finansowane po części przez granty NIMH (<i>National Institute of Mental Health</i>) oraz NIDA. Jeden z autorów otrzymał granty firm Janssen Pharmaceuticals i Bristol-Myers Squibb. Pozostali dwaj autorzy nie byli w żaden sposób powiązani z firmami farmaceutycznymi.</p>	<p>Cel: Ocena efektywności stosowania leków przeciwpsychotycznych podawanych w postaci iniekcji u chorych ze schizofrenią i nadużywających substancji psychoaktywnych.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano (włączono badania opublikowane pomiędzy 1975 a 2011 rokiem).</p>	<p>Populacja: Chorzy ze schizofrenią nadużywający substancji psychoaktywnych.</p> <p>Interwencja: Leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji długodziałającej, w tym palmitynian paliperidonu (nie zastosowano kryteriów odnośnie dawek).</p> <p>Komparatory: dla paliperidonu było to placebo.</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących danego leku).</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne, studium przypadku, studium serii przypadków, przeglądy i metaanalizy.</p> <p>Inne: Włączano publikacje wyłącznie w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 125 publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych i wtórnych dotyczących różnych leków przeciwpsychotycznych. Opisano 2 badania porównujące paliperidon z placebo w krótkim i długim okresie leczenia.</p> <p>Kluczowe wyniki: Krótkookresowa terapia paliperidonem (w dawce 50 mg lub 100 mg) w porównaniu do placebo powodowała istotnie statystycznie większą redukcję całkowitego wyniku skali PANSS oraz wyniku skali CGI-S. W krótkim okresie odsetek chorych przerywający badanie z powodu działań niepożądanych był niższy w grupie pacjentów stosujących palmitynian paliperidonu w porównaniu do grupy chorych przyjmujących placebo. W dłuższym okresie terapii paliperidon wpływał na istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do placebo wydłużenie czasu do wystąpienia nawrotu objawów schizofrenii.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci iniekcji stanowią istotną opcję terapeutyczną w leczeniu schizofrenii u pacjentów nadużywających substancji psychoaktywnych.</p>
<p>Nussbaum 2012</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie nie było finansowane przez żadną firmę farmaceutyczną. Jeden z autorów przeglądu był konsultantem lub był w inny sposób powiązany z firmami AstraZeneca, Janssen, Lilly, Pfizer i Lundbeck.</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliperidonu w porównaniu do innych opcji terapeutycznych (lub placebo) stosowanych u chorych ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii (ang. <i>schizophrenia-like illness</i>).</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano (wyszukiwanie przeprowadzono w listopadzie 2009 roku).</p>	<p>Populacja: Chorzy ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii, bez względu na wiek i płeć.</p> <p>Interwencja: Iniekcja przy użyciu palmitynianu paliperidonu (bez względu na dawkę) podawany w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej.</p> <p>Komparatory: inne leki przeciwpsychotyczne podawane w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej (bez ograniczeń odnośnie do dawki i sposobu administracji), placebo lub inne metody leczenia.</p> <p>Punkty końcowe: <u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek chorych z nawrotem objawów choroby lub u których nie wystąpiła istotna zmiana ogólnego stanu zdrowia. <u>Drugorzędowy:</u> Zmiana wyniku skal oceniających ogólny stan zdrowia i czas do wystąpienia nawrotów choroby.</p> <p>Metodyka: Istotne badania z randomizacją; w przypadku badań o schemacie naprzemianległym (ang. <i>cross-over study</i>)</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT (w 5 komparatorach było placebo, a w 2 rysperydon).</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność</u> <u>Paliperidon vs placebo</u> Niezależnie od dawki, stosowanie paliperidonu w porównaniu do placebo skutkowało istotnie statystycznie większą częstością występowania klinicznie istotnej poprawy ogólnego stanu zdrowia (zdefiniowanej jako $\geq 30\%$ redukcja wyniku skali PANSS), obliczone w wyniku metaanalizy danych z 4 badań ryzyko względne dla powyższego porównania wyniosło 0,79 (95% CI: 0,74; 0,85), NNT = 7 (95% CI: 5; 9). We wszystkich badaniach w grupach paliperidonu w porównaniu do grup placebo obserwowano istotnie większą zmianę wyniku skali CGI-S, MD = -0,42 (95% CI: -0,52; -0,32), podobne obserwacje poczyniono w 4 badaniach w przypadku oceny różnicy zmian wyniku skali PSP, MD = 4,73 (95% CI: 3,29; 6,17).</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u> Odsetek chorych z klinicznie istotną zmianą stanu zdrowia był zbliżony w grupach paliperidonu w porównaniu do grup rysperydonu. Różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS między analizowanymi grupami nie była istotna statystycznie. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny zmian wyniku uzyskiwanego przez chorych w skali CGI-S. Na podstawie metaanalizy danych z 2 badań nie odnotowano różnic między</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>włączano jedynie dane z okresu obserwacji do momentu pierwszej zmiany interwencji, jaką stosowano u chorych.</p> <p>Inne: Nie stosowano ograniczeń ze względu na język publikacji.</p>	<p>paliperidonem, a rysperydonem w zmianie ogólnego wyniku skali PSP.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> <u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>Na podstawie wyniku metaanalizy danych z 5 badań wykazano, że terapia paliperidonem w porównaniu do placebo wiązała się z istotnie statystycznie niższym odsetkiem chorych przedwcześnie przerywających udział w badaniu, RR = 0,76 (95% CI: 0,70; 0,84), NNT = 9 (95% CI: 7; 14). Chorzy otrzymujący paliperidon (vs placebo) raportowali istotnie większą zmianę masy ciała, MD = 1,34 (95% CI: 0,97; 1,70). W badaniach wystąpiły 2 zgony, oba wśród pacjentów przyjmujących paliperidon.</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>W terapii paliperidonem w porównaniu do rysperydonu podawanego w iniekcji długodziałającej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między odsetkami chorych przerywających udział w badaniu, poza wycofaniem się z badania w wyniku braku skuteczności leczenia (częściej w grupie pacjentów stosujących palmitynian paliperidonu w porównaniu do rysperydonu – wynik nieistotny statystycznie). Łącznie w 2 badaniach odnotowano 6 zgonów, w tym 5 wystąpiło w grupach paliperidonu, a 1 w grupach rysperydonu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W krótkim okresie leczenia palmitynian paliperidonu w porównaniu do placebo wykazuje większą skuteczność kliniczną. Profil bezpieczeństwa terapii tym lekiem wskazuje na zwiększoną częstość występowania tachykardii, działań niepożądanych związanych z układem pozapiramidowym i zwiększeniem masy ciała, jak również zwiększonego stężenia prolaktyny w osoczu w porównaniu do stosowania placebo. Paliperidon podawany w stałych dawkach w zakresie 70-110 mg, co 4 tygodnie charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną co rysperydon w iniekcji długodziałającej, podawany raz na dwa tygodnie w dawce 35 mg.</p>
<p>Newton 2012*</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Praca członków grupy roboczej wykonującej przegląd była finansowana przez firmę Janssen Cilag Pty Ltd. Poszczególni</p>	<p>Cel: Ocena roli leków przeciwpsychotycznych w postaci preparatów do iniekcji o przedłużonym działaniu w leczeniu schizofrenii u pacjentów całkowicie lub częściowo niestosujących się do zaleceń lekarskich.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</p>	<p>Populacja: chorzy na schizofrenię.</p> <p>Interwencja: leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci długodziałającej iniekcji.</p> <p>Komparatory: dla paliperidonu był to rysperydon i placebo.</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano, przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach.</p> <p>Metodyka: Włączono badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 6 RCT oraz 2 analizy <i>post-hoc</i>.</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność</u> <u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>W jednym z badań po 9 tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie całkowitego wyniku skali PANSS w przypadku zastosowania paliperidonu w porównaniu do placebo. Większa w porównaniu do placebo skuteczność kliniczna paliperidonu utrzymywała się w dłuższym okresie leczenia (52 tygodnie), w przypadku którego lek istotnie wydłużał czas do wystąpienia nawrotu choroby,</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>autorzy badania uczestniczyli w programie finansowanym przez Janssen Cilag Pty Limited, w ramach którego chorzy otrzymywali bezpłatnie paliperidon. Poszczególni autorzy otrzymywali wynagrodzenie, byli członkami organów doradczych lub pracownikami, albo byli w inny sposób powiązani z firmami Janssen, Janssen Cilag, Eli Lilly, Astra Zeneca, Lundbeck, Johnson & Johnson, Pfizer, Wyeth, Servier i Novartis.</p>	<p>Do grudnia 2010 roku.</p>	<p>oceniające efektywność kliniczną oraz schematy dawkowania palmitynianu paliperidonu (nie sprecyzowano kryteriów włączenia). Przegląd obejmuje również analizy <i>post-hoc</i> i dodatkowe fazy tych badań bez zaślepienia (OLE, z ang. <i>open-label extension</i>).</p>	<p>jak również zmniejszyła częstość występowania nawrotu, odpowiednio 10% vs 34%. 74% chorych z tego badania stosowało się do zaleceń lekarskich podczas terapii paliperidonem w trakcie fazy OLE (> 52 tygodnie).</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>W jednym z dwóch badań wykazano, że terapia palmitynianem paliperidonu jest nie mniej skuteczna od terapii rysperydonem podawanym w postaci długodziałającej iniekcji. W drugim badaniu z dłuższym okresem obserwacji kryterium „non-inferiority” nie zostało spełnione (być może z powodu niewłaściwego dawkowania paliperidonu w trakcie fazy leczenia wprowadzającego).</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p><u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>W jednym z badań terapia paliperidonem wiązała się z wystąpieniem u 63,2% pacjentów działań niepożądanych, natomiast odsetek osób, u których wystąpiło działanie niepożądane w grupie pacjentów przyjmujących placebo wyniósł 65,2%. Większą częstość występowania poważnych działań niepożądanych zaobserwowano u chorych otrzymujących placebo w porównaniu do pacjentów leczonych paliperidonem. W innym badaniu częstość występowania działań niepożądanych związanych z prolaktyną u chorych leczonych paliperidonem zwiększała się w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, ale w dłuższym okresie czasu (otwarta faza badania) uległa stabilizacji.</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>Profil bezpieczeństwa 13-tygodniowej terapii paliperidonem był porównywalny z terapią rysperydonem. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie związanych z prolaktyną była porównywalna w przypadku stosowania obu leków.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Palmitynian paliperidonu posiada pewne zalety w zakresie tolerancji stosowania, prostoty rozpoczęcia leczenia i długości przerwy między stosowaniem kolejnych dawek. Autorzy przeglądu zalecają rozszerzenie grupy pacjentów stosujących palmitynian paliperidonu, nie ograniczając się wyłącznie do pacjentów opornych na leczenie lub ciężkich przypadków. Rekomendują wcześniejsze rozpoczęcie jego podawania w celu zmniejszenia częstości występowania nawrotów choroby, a z drugiej strony zwiększenia odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich.</p>
<p>Leucht 2012</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Przegląd dostępnych danych dotyczących efektywności klinicznej utrzymywania terapii lekami przeciwpsychotycznymi u chorych na schizofrenie w porównaniu do efektów przerwania terapii.</p>	<p>Populacja: Chorzy ze schizofrenią lub zaburzeniami przypominającymi schizofrenię (schizofrenią lub schizofrenoidalnymi), których stan był kontrolowany za pomocą leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Interwencja: Leki przeciwpsychotyczne, w tym</p>	<p>Włączone badania: 65 RCT (1 badanie dotyczyło palmitynianu paliperidonu).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> terapia palmitynianem paliperidonu w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia nawrotu choroby

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano informacji o źródle finansowania. Poszczególni autorzy badania otrzymywali wynagrodzenie od firm: Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Janssen-Cilag, Pfizer, Novartis, Johnson & Johnson, Medavante, Roche, AstraZeneca, Eli Lilly, Essex Pharma, Lundbeck Institute i Sanofi-Aventis.</p>	<p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do 6 czerwca 2011 r.</p>	<p>palmitynian paliperidonu (każda dawka i sposób podania).</p> <p>Komparatory: Aktywne lub nieaktywne placebo, brak terapii.</p> <p>Punkty końcowe: Pierwszorzędowy: Nawrót choroby po roku lub pogorszenie stanu psychicznego wymagające leczenia. Drugorzędowe: wycofanie się pacjenta z badania, ocena ogólnego stanu zdrowia, hospitalizacja, gotowość pacjenta do wypisania ze placówki, śmierć z powodów naturalnych i samobójcza, próby samobójcze, gwałtowne/agresywne zachowanie, działania niepożądane, jakość życia, satysfakcja z opieki i liczba zatrudnionych uczestników badania.</p> <p>Metodyka: RCT, w przypadku badań o schemacie naprzemianległym (ang. <i>cross-over study</i>) włączano jedynie dane z okresu leczenia do momentu pierwszej zmiany interwencji, jaką stosowano u chorych. Wykluczano badania z pseudorandomizacją.</p> <p>Inne: Nie stosowano ograniczeń ze względu na język publikacji.</p>	<p>(RR = 0,34 [95% CI: 0,26; 0,45].</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie pacjentów stosujących palmitynian paliperidonu częściej obserwowano występowanie zdarzeń niepożądanych, niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo, jednak wynik ten jest nieistotny statystycznie (RR= 1,17 [95% CI: 0,77; 1,78]). pacjenci leczeni za pomocą palmitynianu paliperidonu, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, częściej rezygnowali z badania w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Jest to wynik nieistotny statystycznie (RR = 1.49 [95% CI: 0,25; 8,80]). liczba hospitalizowanych pacjentów była większa w grupie chorych przyjmujących palmitynian paliperidonu w porównaniu do placebo. Nie jest to statystycznie istotny rezultat (RR = 0.42 [95% CI: 0,11; 1,62]). <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki wskazują na przewagę leków przeciwpsychotycznych, w porównaniu do placebo w zapobieganiu nawrotom objawów schizofrenii, należy jednak wyważyć odpowiedni balans między skutecznością działania leku, a możliwością występowania działań niepożądanych.</p>
<p>De Hert 2012**</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie nie było finansowane przez żadną firmę farmaceutyczną. Trzech badaczy nie zgłosiło konfliktu interesów. Pozostali trzej badacze otrzymywali wynagrodzenie, byli konsultantami, albo byli w inny sposób powiązani z firmami: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi Aventis, Actelion, Alexza, Biotis,</p>	<p>Cel: Ocena wpływu asenapiny, iloperidonu, lurasidonu i paliperidonu na zmianę masy ciała i inne parametry metaboliczne.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1966 do marca 2012 roku.</p>	<p>Populacja: Chorzy na schizofrenię lub z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.</p> <p>Interwencja i komparatory: Asenapina, iloperidon, lurasidon, paliperidon (podawany doustnie lub w iniekcji domięśniowej).</p> <p>Punkty końcowe: Zmiana masy ciała, stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, trójglicerydów oraz zmiana stężenia glukozy.</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne z randomizacją, badania wtórne.</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono łącznie 56 publikacji opisujących wyniki badań klinicznych z randomizacją lub jednoramiennych. 28 publikacji odnosiło się do paliperidonu, z czego 4 dotyczyły paliperidonu w postaci iniekcji domięśniowej. Dodatkowo włączono publikację prezentującą wyniki z wydłużonej fazy jednego z badań oraz jedną analizę <i>post-hoc</i>.</p> <p>Kluczowe wyniki: Autorzy przeglądu przedstawiali wyniki metaanaliz lub dane łącznie z poszczególnych badań. W badaniach tych oceniano populację chorych ze schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, natomiast ocenianą interwencją stanowił paliperidon podawany doustnie lub w iniekcji domięśniowej. Z tego względu niemożliwe było przedstawienie danych wyłącznie dla interwencji i populacji ocenianych w niniejszym raporcie.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie nowych SGA w porównaniu do większości innych leków tego typu grupy charakteryzują się nieco rzadszym występowaniem działań niepożądanych związanych z metabolizmem. W terapii nowymi SGA obserwuje się umiarkowane i porównywalne z rysperydonem ryzyko zwiększania masy ciała chorych. Jednakże, z uwagi na niewielką liczbę badań oceniających bezpieczeństwo stosowania</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Boehringer-Ingelheim, Cephalon, Desitin, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, <i>IntraCellular Therapies</i>, MedAvante, Medicure, Merck, Novartis, Otsuka, Ortho-McNeill-Janssen, ProPhase, Schering-Plough, Sunovion, Supernus, Takeda, Teva, Vanda, <i>National Institute of Mental Health</i>, <i>the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>, oraz z <i>the National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression</i>.</p>			<p>nowych SGA, w szczególności w długim okresie czasu, istnieje konieczność przeprowadzenia kolejnych prób klinicznych z randomizacją. Ponadto, z powodu braku danych, SGA powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności w populacji dzieci i młodzieży, a także w przypadku pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii.</p>
<p>Carter 2012*</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Do finansowanie przeglądu nie zostały użyte żadne środki zewnętrzne. Na etapie tworzenia recenzji naukowej, producent miał możliwość zgłoszenia komentarzy odnośnie do artykułu. Sugerowane zmiany zostały wprowadzone wówczas, gdy bazowały na podstawach naukowych.</p>	<p>Cel: Przegląd badań dotyczących skuteczności klinicznej i tolerancji stosowania palmitynianu paliperidonu podawanego w iniekcji domięśniowej dorosłym chorym na schizofrenię oraz właściwości farmakologicznych paliperidonu istotne z punktu widzenia preparatu podawanego domięśniowo.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1996 roku do 16 kwietnia 2012 r.</p>	<p>Populacja: Chorzy na schizofrenię</p> <p>Intencja: Palmitynian paliperidonu podawany poprzez iniekcję domięśniową (w dawkach: 25, 50, 100 i 150 mg).</p> <p>Komparatory: placebo, rysperydon (podawany doustnie lub w iniekcji domięśniowej).</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano kryteriów wyboru punktów końcowych. Przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych, które były oceniane w badaniach: zmiany wyników skal PANSS, CGI-S i PSP, bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: W pierwszej kolejności do przeglądu włączano wielośrodkowe badania z prawidłowo ustaloną grupą kontrolną i opisem metod statystycznych stosowanych w analizie. Włączano także badania prezentujące istotne dane na temat farmakodynamiki i farmakokinetyki leku.</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT (5 w porównaniu z placebo, 3 w porównaniu z rysperydonem i 1 porównujące podawanie paliperidonu (w iniekcji do mięśnia naramiennego vs pośladowego)).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Skuteczność</u> <u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>W krótkim okresie czasu paliperidon podawany w iniekcji domięśniowej skuteczniej, w porównaniu do placebo, zmniejszał nasilenie objawów schizofrenii ocenianych według skali PANSS. W większości badań różnice między grupami były istotne statystycznie. W przypadku zmian punktacji skali PSP różnice między analizowanymi grupami obserwowano dla większości dawek paliperidonu (50, 100 i 150 mg), przy czym różnice były istotne statystycznie jedynie w 2 badaniach. W długim okresie leczenia stosowanie paliperidonu w porównaniu do placebo wiązało się z wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby. Większą w porównaniu do placebo skuteczność paliperidonu potwierdzono w ocenie zmian wyn ku skal PANSS, CGI-S i PSP.</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>W krótkim okresie leczenia (13 tygodni) terapia paliperidonem była nie mniej skuteczna od terapii rysperydonem we wpływie na zmiany ogólnego wyniku skali PANSS.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> <u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>W krótkim okresie czasu działania niepożądane obserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach pacjentów stosujących paliperidon w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, przy czym częstość ich występowania zwiększała się wraz z dawką ocenianego leku. Z powodu działań niepożądanych leczenie przzerwano odpowiednio u 2-10% i 6-10% chorych z analizowanych grup. W krótkim okresie leczenia</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>odnotowano 2 zgony (uznane jako prawdopodobnie związane z iniekcjami paliperidonem).</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>Poważne działania niepożądane obserwowano z częstością 6,8% w grupie pacjentów stosujących paliperidon i 4,8% w grupie przyjmujących rysperydon. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychotyczne, obserwowane odpowiednio z częstością 6,6% u pacjentów leczonych paliperidonem i 4,1% leczonych rysperydonem. W badaniach zaobserwowano 3 zgony, 2 w grupie pacjentów leczonych paliperidonem i 1 rysperydonem.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Palmitynian paliperidonu wykazał statystycznie istotną, w porównaniu do placebo, skuteczność kliniczną zarówno w krótkim, jak i długim okresie terapii. Paliperidon w postaci iniekcji domięśniowej w porównaniu do długodziałającego rysperydonu odznacza się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS. Paliperidon charakteryzuje się akceptowalnym stopniem tolerancji, jego stosowania.</p>
<p>Olivares 2011</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano informacji o źródle finansowania. Dwaj autorzy przeglądu otrzymywali wynagrodzenia, uczestniczyli w badaniach lub byli w inny sposób powiązani z firmami Janssen, Lilly, Astra-Zeneca, Pfizer, Lundbeck, GlaxoSmithKline, Novartis i Bristol-Myers Squibb. Autorzy nie byli powiązani z żadnymi innymi firmami farmaceutycznymi.</p>	<p>Cel: Porównanie efektywności klinicznej leków przeciwpsychotycznych [zarówno pierwszej (FGA), jak i drugiej (SGA) generacji] podawanych w postaci długodziałających iniekcji z FGA i SGA podawanymi doustnie.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie zastosowano ograniczeń czasowych wyszukiwania.</p>	<p>Populacja: Chorzy ze schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi lub schizofrenoidalnymi.</p> <p>Interwencja: Leki przeciwpsychotyczne (FGA i SGA) podawane w postaci długodziałających iniekcji, w tym palmitynian paliperidonu.</p> <p>Komparatory: Leki przeciwpsychotyczne, (FGA i SGA) podawane doustnie.</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano, przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych ocenianych w odnalezionych badaniach dotyczących danego leku.</p> <p>Metodyka: RCT i badania obserwacyjne (prospektywne, retrospektywne oraz badania <i>mirror-image</i>, czyli badania polegające na porównaniu objawów choroby w trakcie danej terapii z okresem przed jej rozpoczęciem).</p>	<p>Włączone badania: 71 badań (obserwacyjnych lub z randomizacją). Porównaniu palmitynianu paliperidonu z placebo poświęcono 5 badań, natomiast w jednym badaniu, jako komparator zastosowano rysperydon.</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Paliperidon vs placebo</u></p> <p>Długoterminowa terapia paliperidonem w porównaniu do placebo istotnie statystycznie wydłużała czas do nawrotu objawów schizofrenii. Leczenie palmitynianem paliperidonu powodowało istotnie większą w stosunku do placebo redukcję wyniku skali PANSS, jak również charakteryzowało się dobrym profilem bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p><u>Paliperidon vs rysperydon</u></p> <p>Terapia paliperidonem odznaczała się niegorszą skutecznością kliniczną w porównaniu do terapii rysperydonem podawanym w postaci długodziałającej iniekcji. Oba leki charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wysoki odsetek chorych nieprzestrzegających zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowanego leku jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia schizofrenii. Brak przestrzegania zaleceń wpływa na częstość występowania nawrotów choroby, rehospitalizacji, samobójstw i na koszty leczenia. Z uwagi na ograniczone dane, istnieje konieczność przeprowadzenia badań klinicznych bezpośrednio porównujących leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Citrome 2010***</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano informacji o źródle finansowania oraz na temat konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania palmitynianu paliperidonu u chorych ze schizofrenią.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do 20 września 2009 roku.</p>	<p>Populacja: Chorzy na schizofrenię.</p> <p>Interwencja: Palmitynian paliperidonu (nie sprecyzowano dawki oraz sposobu podawania).</p> <p>Komparatory: placebo, rysperydon.</p> <p>Punkty końcowe: Nie założono z góry ocenianych punktów końcowych, zaprezentowano te oceniane we włączonych badaniach: zmiany wyniku skali PANSS, PSP, CGI-S oraz bezpieczeństwo. Dla każdego z punktów, gdzie było to możliwe, obliczano wskaźnik NNT lub NNH.</p> <p>Metodyka: Badania pierwotne dotyczące paliperidonu (nie sprecyzowano kryteriów), a także trwające badania dotyczące tego leku, protokoły badań dostarczone przez producenta leku i informacje na podstawie dokumentów dotyczących paliperidonu.</p> <p>Inne: Nie stosowano ograniczeń ze względu na język publikacji.</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT (7 w porównaniu z placebo i 2 z rysperydonem)</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Skuteczność</u> Wskaźnik NNT (paliperidon vs placebo) dotyczący zmniejszenia całkowitego wyniku skali PANSS o 30% lub więcej był konsekwentnie niższy dla wyższych dawek (156 oraz 234 mg palmitynianu paliperidonu), co wskazuje na zależną od dawki odpowiedź na lek. Wskaźnik NNT dla prawdopodobieństwa uniknięcia nawrotu choroby (vs placebo) wynosił 5 (95% CI: 4; 7).</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Palmitynian paliperidonu był dobrze tolerowany, częstość występowania objawów pozapiramidowych, jak również częstość zwiększenia masy ciała była niska, jednak może rosnąć wraz ze zwiększeniem dawki. Reakcje w miejscu podania występowały u około 4-10% chorych otrzymujących paliperidon (zależnie od dawki), natomiast w grupie placebo – u około 2% chorych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Paliperidon jest skutecznym lekiem zarówno w krótkim okresie leczenia, jak również w przypadku długoterminowej terapii. Lek posiada kilka dodatkowych zalet w porównaniu z innymi dostępnymi SGA: jest dostarczany we wstępnie napełnionych strzykawkach, w szerokim zakresie dawek, nie wymaga przechowywania w lodówce, przy terapii tym lekiem nie trzeba stosować dodatkowych leków doustnych, paliperidon może być podawany co miesiąc, za pomocą małej igły, przy niskiej objętości pojedynczego zastrzyku. Ponadto, lek może być podawany zarówno w miesiąc pośladkowy, jak również naramienny i pacjent nie wymaga dodatkowej obserwacji tuż po podaniu.</p>
<p>Fleischhacker 2009</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Autor publikacji otrzymał honoraria od firm Janssen-Cilag, Servier, Eli Lilly, BMS/Otsuka, Pfizer, Wyeth i AstraZeneca.</p>	<p>Cel: Przegląd dostępnych danych dotyczących efektywności leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA), podawanych w formie długodziałających iniekcji.</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano.</p>	<p>Populacja: Nie sprecyzowano.</p> <p>Interwencja: Palmitynian paliperidonu, olanzapina w postaci iniekcji i rysperydon w postaci iniekcji.</p> <p>Komparatory: dla palmitynianu paliperidonu było to placebo.</p> <p>Punkty końcowe: Nie sprecyzowano (przedstawiono dane dotyczące wszystkich punktów końcowych ocenianych w odnalezionych badaniach dotyczących danego leku).</p> <p>Metodyka: Badania kliniczne z randomizacją, opracowania wtórne, analizy <i>post-hoc</i> oraz badania oceniające farmakokinetykę leków lub zmiany w obrazie mózgu.</p>	<p>Włączone badania: Opisano cztery badania dotyczące oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa paliperidonu.</p> <p>Kluczowe wyniki: Palmitynian paliperidonu, w porównaniu do placebo, istotnie statystycznie zmniejszył wyniki ogólne skali PANSS oraz CGI-S, po 9 tygodniach leczenia. Bezsenność oraz objawy pozapiramidowe występowały częściej w grupie aktywnej interwencji, niż w grupie placebo. Jedno z badań zostało przerwane, ze względu na znaczną przewagę palmitynianu paliperidonu w stosunku do placebo w ciągu 24 tygodni trwania badania. U pacjentów leczonych palmitynianem paliperidonu odnotowano zwiększenie masy ciała, jednak tolerancja stosowanej interwencji została oceniona, jako dobra. Kolejne badanie wykazało wyższą skuteczność palmitynianu paliperidonu w stosunku do placebo w obniżaniu wyników skali PANSS. Pobudzenie, senność, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy oraz suchość w ustach występowały częściej w grupie paliperidonu, w porównaniu do placebo.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wszystkie odnalezione badania na temat</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			palmitynianu paliperidonu były stosunkowo krótkie (okres obserwacji ok. 12 tygodni). Istnieje konieczność przeprowadzenia badań porównujących ten lek bezpośrednio z innym aktywnym leczeniem, także doustnym, w odpowiednio długim okresie obserwacji.

*Przegląd badań klinicznych (nie zaznaczono, że przeszukiwanie było przeglądem systematycznym; podano jedynie informacje o przeszukanych bazach danych i o słowach kluczowych zastosowanych w strategii wyszukiwania; ** Badaną interwencją jest paliperidon. Wyniki nie są podawane oddzielnie dla doustnego paliperidonu i tego podawanego w postaci iniekcji domięśniowej; *** Celem publikacji była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania palmitynianu paliperidonu u chorych ze schizofrenią, przegląd badań klinicznych (nie zaznaczono, że przeszukiwanie było przeglądem .

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej Wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE przez PubMed,
- Embase,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu: 26 listopada 2012 roku):

- *American Psychiatric Association* – coroczne kongresy z lat 2003-2012;
- *Association of European Psychiatrists* (od 2009 roku *European Psychiatric Association*) – kongresy z lat 2006-2012;
- *World Psychiatric Association* – kongresy międzynarodowe z lat 2009-2010, kongresy światowe z lat 2002-2010;
- *American College of Neuropsychopharmacology* – konferencje z lat 2005-2011;
- *European College of Neuropsychopharmacology* – konferencje z lat 2003-2012;
- *International College of Neuropsychopharmacology* – kongresy światowe z lat 2008-2012;
- *American Society for Experimental Neurotherapeutics* – konferencja z 2010 roku;
- *College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists* – coroczne kongresy z lat 2009-2012;
- *Society of Biological Psychiatry* – coroczne kongresy z lat 2002-2012
- *European Conference on Schizophrenia Research* – konferencje z lat 2007-2011;
- *International Congress on Schizophrenia Research* – konferencje z lat 2007-2011;

W celu odnalezienia opracowań wtórnych, dokonano przeszukania następujących baz informacji medycznej:

- Cochrane Library,
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- EmBase,
- MEDLINE przez PubMed,

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Datę ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej określono na dzień 20 listopada 2012 roku.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 16 kwietnia 2013 r. Odnaleziono 1 badanie (*Alphs 2013*) opublikowane do dacie złożenia wniosku, które spełniało kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte przez Wnioskodawcę. Ponadto w analizie weryfikacyjnej opisano wyniki przedstawione w dwóch kolejnych, odnalezionych przez analityków AOTM, publikacjach, opublikowanych po dacie złożenia wniosku (*Gopal 2013* i *Suzuki 2013*).

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM odnaleziono 1 badanie RCT, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przyjęte przez Wnioskodawcę, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku. Jest to publikacja *Alphs 2013* (będąca analizą *post-hoc* do badania *Pandina 2011*). Analiza *post-hoc* z publikacji *Alphs 2013* została przeprowadzona w celu oceny skuteczności długodziałających iniekcji leków przeciwpsychotycznych (albo PP lub RIS-LAI). Przedstawiono w niej wyniki dla 747 chorych, którzy w ciągu 2 tyg. poprzedzających rozpoczęcie fazy podwójnie zaślepionej badania otrzymywali tylko doustny rysperydon (PP: N=126, RIS-LAI: N=107), lub inny doustny lek antypsychotyczny (PP: N=199, RIS-LAI: N=203) bądź nie otrzymywali leczenia antypsychotycznego (PP: N=56, RIS-LAI:

N=56). Wyniki analizy *post-hoc* potwierdziły, stwierdzoną w złożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej, skuteczność leczenia schizofrenii paliperydonem LAI oraz rysperydonem LAI (średnia redukcja w skali PANSS była istotna statystycznie dla wszystkich podgrup i mieściła się w zakresie od -17,5 do -19,5 pkt. Również zmiany w podskalach PANSS oraz skali CGI-S były istotne statystycznie). Ponadto po dacie złożenia wniosku opublikowano również badanie obserwacyjne *Suzuki 2013*, które miało na celu zbadanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zamiany rysperydonu na paliperydon (w dawce 3-6 mg/dzień) u chorych na schizofrenię powyżej 60 r.ż. Również w tym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w skali PANSS, CGI-S oraz odpowiedzi na leczenie. Ponadto autorzy badania sugerują, że zmiana stosowanego leczenia na paliperydon może skutkować większym bezpieczeństwem stosowania oraz satysfakcją pacjenta.

Ponadto w wyniku wyszukiwania wykonanego przez analityków AOTM, odnaleziono, opublikowane po dacie złożenia wniosku badanie *Gopal 2013*, badające ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych paliperydonem lub rysperydonem. Jest to analiza *post-hoc*, wykonana dla 64 badań rejestracyjnych palmitynianu i rysperydonu (w podaniu doustnym oraz LAI), kontrolowanych placebo lub aktywnym komparatorem, sponsorowanych przez Johnson & Johnson. Nie przedstawiono szerszego opisu metodologii włączonych do tego przeglądu badań. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były m.in.: arytmia, niewydolność serca, wydłużenie odcinak QT/częstoskurcze typu torsade. Jednakże jak podają autorzy badania, nie odnaleziono żadnych nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa stosowania któregoś z analizowanych leków.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Dorośli chorzy na schizofrenię, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem (uzyskali stabilizację objawów w trakcie takiego leczenia) (...). Ze względów finansowych populacja refundacyjna obejmuje 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, przy czym w analizie klinicznej ocenę można przeprowadzić w populacji zgodnej ze wskazaniami zarejestrowanymi. Odpowiedź na formę domięśniową o przedłużonym uwalnianiu tych preparatów, nie powinna zależeć od wcześniejszej współpracy chorego i <i>compliance</i> przy stosowaniu formy doustnej”.	-	Populacja opisana w kryteriach wyszukiwania odbiega od tej przyjętej we wniosku (populacji refundacyjnej). Podejście takie zostało uzasadnione przez Wnioskodawcę, tym że populacja, będąca podstawą kwalifikacji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego jest populacją szerszą i obejmuje populację refundacyjną. Poza tym nie odnaleziono żadnych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji refundacyjnej lub prezentujących wyniki dla takiej podgrupy chorych. Dlatego też w opinii Agencji przyjęcie przedstawionego kryterium selekcji badań dla populacji było uzasadnione.
Interwencja	„Palmitynian paliperydonu podawany w iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu w zakresie zarejestrowanych dawek”.	-	Wnioski o refundację dotyczą następujących dawek: 50, 75, 100 oraz 150 mg i nie obejmują dawki 25 mg, zarejestrowanej zgodnie z aktualną ChPL. Jednakże podanie konkretnych dawek jako kryterium włączenia, ograniczyłoby liczbę, włączonych do analizy badań, zarówno w porównaniu z rysperydonem LAI, jak i placebo. Ponadto w niektórych badaniach wyniki były podawane łącznie dla chorych przyjmujących paliperydon, niezależnie od stosowanej dawki. Stąd też szersze przedstawienie tego kryterium włączenia jest uzasadnione.

Komparatory	„Placebo oraz rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych”.	-	brak uwag
Punkty końcowe	„Ciężkość objawów choroby: PANSS (z ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>), CGI-S (z ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>), SDS (z ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i>). Dodatkowo oceniano ciężkość działań niepożądanych wywołanych przez neuroleptyki w zakresie objawów pozapiramidowych (wyniki skal SAS, BARS, AIMS, ESRS) oraz częstości występowania pozostałych działań niepożądanych uwzględnionych w analizowanych badaniach.	-	brak uwag
Typ badań	„Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów”. „Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego” „W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy <i>post-hoc</i> danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp.”.	Wyniki badań opublikowane w postaci streszczeń.	brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim	-	brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w celu wykonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paliperydonu, ostatecznie włączono 18 badań i publikacji, w tym:

- 3 badania RCT bezpośrednio porównujące domięśniowy paliperydon z domięśniowym rysperydonem: *Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011*;
- 5 badań RCT porównujących domięśniowy paliperydon z placebo: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*;
- 1 publikację opisującą wyniki fazy dodatkowej do badania *Hough 2010* – *Gopal 2011*; 2 przedstawiające analizy *post-hoc* do badania *Hough 2010* – *Kozma 2011* i *Sliwa 2012*, oraz 4 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2010* – *Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a, Sliwa 2011*; a także publikację *Gopal 2011a* – analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011*;
- 1 badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (mięsień pośladkowy vs naramienny) – *Hough 2009*;
- 1 badanie bez grupy kontrolnej oceniające paliperydon w maksymalnej dawce, bądź w dawkowaniu dopasowanym indywidualnie: *Coppola 2012*.

W wyniku przeszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono dwa abstrakty – *Sliwa 2011a* i *Sliwa 2012a* prezentujące dodatkowe wyniki do badań *Pandina 2011* i *Hough 2010*. Powyższe doniesienia konferencyjne przedstawiały odpowiednio:

- analizę *post-hoc* do badania *Pandina 2011* w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (≤ 5 lat przed rozpoczęciem badania);
- wyniki analizy bezpieczeństwa (TEAE związane z metabolizmem) w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości wskaźnika BMI, dotyczące badania *Hough 2010*.

Wszystkie włączone badania były źródłem dowodów skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej. Nie przedstawiono natomiast badań dokumentujących skuteczność praktyczną paliperydonu.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Paliperidon vs placebo				
<p>Gopal 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, czteroramienne, randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, w schemacie 1:1:1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego,), podwójnie zaślepienie (leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki), z okresem obserwacji: 13 tyg., z hipotezą badawczą: <i>superiority</i>, z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 3 grupy: paliperidon w farmakologicznie aktywnych dawkach 50, 100, 150 mg eq. (co odpowiadało 78, 156, 234 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym zawierającym zawiesinę paliperidonu w stężeniu 100 mg na mililitr; placebo podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml). <p><u>Dawkowanie:</u> Oba leki były podawane w 4 iniekcjach domięśniowych, gdzie pierwsze 2 były podawane dnia 1 i 8, a następne podawano w jedno miesięcznych odstępach (w dniu 36 i 64). W celu utrzymania zaślepienia leki dostarczano w postaci zabezpieczonej, napełnionej strzykawki. Wszystkie zastrzyki podawano w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie).</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem); doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych; doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co najmniej rok przed okresem skryningowym badań; wyn k w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 punktów (włącznie); wskaźnik BMI $> 17,0$ kg/m²; dobry ogólny stan zdrowia (z wyłączeniem schizofrenii). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania i toku myślenia; oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w dawkach terapeutycznych (stosowanymi przez min 4 tyg); przyjmowanie innych leków: preparatów medycznych zabronionych w protokole, paliperidonu i.m.; nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub któregokolwiek z ich składników; spadek punktacji wg skali PANSS o $\geq 25\%$ w okresie pomiędzy skryningiem i początkiem badania; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon 50 mg eq (N=94), paliperidon 100 mg eq (N=97), paliperidon 150 mg eq (N=30), placebo (N=136) 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PSP; zmiana wyniku w skali CGI-S; odpowiedź na leczenie. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> wszystkie leki przeciwpsychotyczne doustne lub w iniekcji (z wyjątkiem analizowanych leków); lit; leki przeciwdrgawkowe; nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO. 		
<p>Hough 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego), podwójnie zaślepienie (ang. <i>event-driven doubleblind phase</i>, leki dostarczane w postaci napelnio-nej strzykawki), z okresem obserwacji: indywidualnym dla każdego chorego [mediana czasu ekspozycji na PAL: 171 dni (1-407), PLC: 105 dni (8-441)], z hipotezą badawczą: <i>superiority</i>, z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1 grupa: paliperidon w dawce indywidualnie dopasowanej (w farmakologicznie aktywnych dawkach 25, 50, 100 mg eq., co odpowiadało 39, 78, 156 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym; placebo podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml). <p><u>Dawkowanie:</u> Zastrzyki podawano w lewy i prawy mięsień pośladkowy (naprzemiennie).</p> <p><u>Podczas skryningu</u> oceniano tolerancję doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu (ER, z ang. <i>exten-ded release</i>), lek podawano przez 4 dni w dawce 3 mg pacjentom, którzy wcześniej nie stosowali rysperydonu lub paliperidonu.</p> <p><u>Zakończenie uczestnictwa w badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby; wcześniejsze wycofanie się chorego badania; zakończenie badania. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat; chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co najmniej rok przed okresem skryningowym badań; wynik w skali PANSS < 120 punktów; chorzy stabilni oraz wykazujący objawy choroby; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; istotne ryzyko popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania; oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa właściwe schematy terapii różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (stosowanymi przez min 4 tyg.); przyjmowanie innych leków: rysperydonu długo działającego i.m. w ciągu 5 tyg. poprzedzających skryningu, innych leków przeciwpsychotycznych, długo działających (działanie utrzymujące się przez 4 tyg.) w ciągu 28 dni przed skryningiem, doustnych leków przeciwpsychotycznych, leków stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie; obecność istotnych przeciwwskazań medycznych; przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego; ciąża, kamienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon (N=206), 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia nawrotu choroby. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS; zmiana wyniku w skali PSP. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> placebo (N=204) 	
<p>Kramer 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, trzyramienne, randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego), podwójnie zaślepione (placebo dopasowane do leku), z okresem obserwacji: 9,1 tyg. (obliczony przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych), z hipotezą badawczą: <i>superiority</i>, z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2 grupy: paliperidon w farmakologicznie aktywnych dawkach 50, 100 mg eq. (co odpowiadało 78, 156 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym; placebo podawane w takiej samej formie jak paliperidon. <p><u>Dawkowanie:</u> Nie stosowano dodatkowej doustnej suplementacji. Wszystkie zastrzyki podawano pacjentom w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie), pierwsze dwa podano w odstępie 1-tyg. (w dniu 1 i 8), trzecią dawkę podano 4 tyg. później (36 dzień).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 do 65 lat; chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co najmniej rok przed okresem skryningowym badań; wynik w skali PANSS w przedziale: 60 – 120 punktów (włącznie); wskaźnik BMI w zakresie: 15 – 35 kg/m²; zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu; zdolność do potwierdzenia zgody na hospitalizację trwającą 14 dni; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych (w tym od nikotyny oraz kawy) w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; istotne ryzyko popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania; oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w dawkach terapeutycznych (stosowanymi przez min 4 tyg); przyjmowanie innych leków: paliperidonu i.m. (przez 10 mies. poprzedzających skryning), rysperydonu długo działającego i.m. w ciągu 100 dni poprzedzających skryningu, innych leków przeciwpsychotycznych długodziałających, fluksantyny lub inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOIs) w ciągu 1 mies. lub klozapiny w ciągu 3 mies. przed skryningiem, substancji, mogących mieć wpływ na absorpcję, metabolizm lub wydzielanie leków stosowanych w badaniu; ekspozycja na terapię eksperymentalną; niedawne przypadki poważnej lub nieustabilizowanej choroby innej niż schizofrenii; alergia na rysperydon lub paliperidon; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych osiągających poszczególne kategorie wyników w skali CGI-S; odpowiedź na leczenie. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon 50 mg eq (N=79), paliperidon 100 mg eq (N=84), placebo (N=84) 	
<p>Nasrallah 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, czteroramienne, randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1:1:1), podwójnie zaślepienie (placebo dopasowane do leku), z okresem obserwacji: 13 tyg., z hipotezą badawczą: <i>superiority</i>, z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 3 grupy: paliperidon w farmakologicznie aktywnych dawkach 25,50, 100 mg eq. (co odpowiadało 39, 78, 156 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym (naprzemiennie w oba mięśnie po-śladkowe) bez doustnej suplementacji; placebo podawane w takiej samej formie jak paliperidon (Intralipid, 2007). <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Wszystkim chorym podano 4 zastrzyki domięśniowe z paliperidonem lub placebo: pierwsze dwa zastrzyki podano w dniu 1 i 8, następne dwa w jednomiesięcznych przerwach w dniach 36 i 64.</p> <p>Zastrzyki podawano w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co najmniej rok przed okresem skryningowym badań; wyn k w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 punktów (włącznie); wskaźnik BMI > 15,0 kg/m²; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania i toku myślenia; oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa właściwe schematy terapii różnymi lekami przeciwpsychotycznymi; przyjmowanie innych leków: paliperidonu i.m., leków przeciwpsychotycznych, długo działających w ciągu 60 dni przed skryningiem, doustnych leków przeciwpsychotycznych, nieselektywne i nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy, przyjmowane w ciągu 4 tyg. przed skryningiem, preparatów antydepresyjnych, z wyłączeniem antydepresantów przyjmowanych w stabilnej dawce w ciągu 30 dni przed skryningiem, β-blokerów, poza stosowaniem ich do kontroli ciśnienia, które zostało ustabilizowane przed skryningiem, leków stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie, leków ziołowych oraz poniższych stabilizatorów nastroju: związków litu, kwasu walproinowego, karbamazepiny, lamotryginy i topiramatu; ekspozycja na terapię eksperymentalną lub środek biologiczny lub stosowanie urządzenia medycznego, będącego w fazie badań; elektrowstrząsy w ciągu 60 dni przed skryningiem; nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PSP; zmiana wyniku w skali CGI-S; odpowiedź na leczenie. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>któregokolwiek z ich składników;</p> <ul style="list-style-type: none"> niedawne przypadki lub aktualna choroba układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, neurologicznego (w tym z napadami lub chorobą naczyniową mózgu), nerkowego, wątrobowego, hematologicznego, endokrynnego, immunologicznego lub inna choroba systemowa; odbiegające od normy i uznane przez badacza za istotne wyniki testów laboratoryjnych (biochemia, hematologia, moczu); klinicznie istotna choroba wątroby podczas skryningu (poziom aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej > 2 razy większy od górnej normy); złośliwy zespół neuroleptyczny; spadek punktacji wg skali PANSS o $\geq 25\%$ w okresie pomiędzy skryningiem i początkiem badania; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon 25 mg eq (N=130), paliperidon 50 mg eq (N=129), paliperidon 100 mg eq (N=131), placebo (N=127) 	
<p>Pandina 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, w schemacie 1:1:1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego), podwójnie zaślepienie (leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki), z okresem obserwacji: 13 tyg., z hipotezą badawczą: 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 3 grupy: paliperidon w farmakologicznie aktywnych dawkach 25, 100, 150 mg eq. (co odpowiadało 39, 156, 234 mg palmitynianu paliperidonu) podawany w zastrzyku domięśniowym w postaci zawiesiny palmitynianu paliperidonu, odpowiednio 0,25; 1,0; 1,5 ml; placebo podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralipid, 200 mg/ml). <p><u>Dawkowanie:</u> Zastrzyki w mięsień naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u pacjentów ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u pacjentów ważących więcej. Wszystkie zastrzyki w mięsień</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co najmniej rok przed okresem skryningowym badań; objawy ciężkiego zaostrzenia choroby; wynik w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 punktów (włącznie); zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania i toku myślenia; 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PSP; zmiana wyniku w skali CGI-S; odpowiedź na leczenie; jakość snu; senność w ciągu dnia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p><i>superiority</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p>pośladowki wykonywano igłami 1-,5-calowymi. Pierwszy zastrzyk w miesiąc naramienny; kolejne trzy dawki podawano w 8, 36 i 64 dniu w miesiąc naramienny bądź pośladowki. Miejsca iniekcji zmieniano przy każdej wizycie.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed skryningiem); doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych; doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych; triheksyfenidol; antyhistaminowe leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania). <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO. 	<ul style="list-style-type: none"> oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w maksymalnych tolerowanych dawkach (stosowanymi przez min 4 tyg); przyjmowanie innych leków: preparatów medycznych zabronionych w protokole; nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralipidu lub któregośkolwiek z ich składników; złośliwy zespół neuroleptyczny; niedawne przypadki poważnej lub nieustabilizowanej choroby systemowej; chorobliwa otyłość (BMI ≥ 40 kg/m²); okoliczności, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia częstoskurczu typu <i>tor-sade de pointes</i> lub nagłej śmierci; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon (N=488), placebo (N=164) 	
Paliperidon vs rysperydon LAI				
<p>Fleischhacker 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; dwuramienne; randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, w schemacie 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego z wykorzystaniem systemu IVRS); 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Paliperidon i.m. w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 50, 75 lub 100 mg eq.), podawany raz w miesiącu, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano 50 mg eq. tego leku, następnie dawki dopasowywane; Rysperydon LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co 2 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie skryningu, w przedziale: 60-120 punktów (łącznie); wskaźnik BMI w zakresie $\geq 15,0$ kg/m²; obecności ostrych objawów choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PSP; odsetek chorych z poprawą w skali PSP; zmiana wyniku w skali

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • podwójnie maskowane (podawanie placebo dopasowanych do paliperidonu i rysperydonu); • z okresem obserwacji: 53 tyg.; • z hipotezą badawczą: <i>noninferiority</i>; • z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>); 	<p>tyg., z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie). W 8 i 22 dniu administrowano 25 mg tego leku, potem dawka dopasowywana;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopasowane do rysperydonu placebo w iniekcji oraz w tabletkach podawane w dniach administracji rysperydon; • Dopasowane do paliperidonu placebo (20% Intralipid™ 200 mg/ml). <p><u>Dawkowanie:</u> Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia. Wszystkie zastrzyki wykonywano w mięsień pośladkowy.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS); • doustny lorazepam (2-6 mg/dziennie) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu; • doustny propanolol w przypadku akatyzi; • antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem. <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpsychotyczne; 	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie się, w okresie pomiędzy skryningiem a początkiem badania, całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%; • zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; • obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej; • złośliwy zespół neuroleptyczny; • istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania; • oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tyg. w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach • ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paliperidon (N=379), • placebo (N=368) 	<p>CGI-S;</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (TEAEs – ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia, poważne TEAEs); • zgony.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> leki przeciwpadaczkowe. 		
<p>Li 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Limited, Be jing, PR China</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; dwuramienne; randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, permutacja blokowa); otwarte; z okresem obserwacji: 13 tyg.; z hipotezą badawczą: <i>noninferiority</i>; z schematem równoległym (ang. <i>parallel-group trial</i>) 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Paliperidon i.m. w dawce dopasowanej indywidualnie (50, 100 lub 150 mg eq.), podawany raz w miesiącu, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana; Rysperydon LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co 2 tyg., z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tyg.). <p><u>Dawkowanie:</u> Dawka obydwu leków dopasowywana indywidualnie na podstawie tolerancji i skuteczności leczenia. Zastrzyki z paliperidonem w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej, a wszystkie zastrzyki w miesiąc pośladowy wykonywano igłami 1-,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu podawano igłami 2-calowymi.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku i w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS) takie jak triheksyfenidyl, beznatropina, biperidyna; leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie skryningu, w przedziale: 60-120 punktów (włącznie); wskaźnik BMI $\geq 17,0$ kg/m²; obecności ostrych objawów choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zmniejszenie się, w okresie pomiędzy skryningiem a początkiem badania, całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej; istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania; oporność na leczenie co najmniej 2 różnymi lekami przeciwpsychotycznymi; przyjmowanie iniekcji paliperidonu w okresie 10 mies. przed rozpoczęciem badania; przyjmowanie innych preparatów medycznych: leków przeciwpsychotycznych w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed fazą skryningu, klozapiny w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania, rysperydonu w iniekcji w okresie 6 tyg. przed skryningiem, leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed skryningiem; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon (N=229), placebo (N=223) 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyników poszczególnych podskal PANSS, oceniających objawy pozytywne, negatywne, ogólne objawy psychopatologiczne; zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS (ang. <i>PANSS Marder factor scores</i>), w tym oceniających objawy pozytywne i negatywne objawy, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję; zmiana wyniku w skali PSP; zmiana wyniku w skali CGI-S; odpowiedź na leczenie; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane (TEAEs)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności i bezpieczeństwa β-blokery; leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon); miejscowe kremy znieczulające; antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem. <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> leki stabilizujące nastrój; leki przeciwparkinsonowskie; β-blokery; leki bez recepty; preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych. 		
<p>Pandina 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; dwuramienne; randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, w schemacie 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, z wykorzystaniem systemu IVRS); podwójnie maskowane (podawanie placebo dopasowanych do paliperidonu i rysperydonu); z okresem obserwacji: 13 tyg., 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Paliperidon i.m. w dawce dopasowanej indywidualnie (50, 100 lub 150 mg eq.), podawany raz w miesiącu, bez doustnej suplementacji. W 1 i 8 dniu administrowano odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. tego leku, potem dawka dopasowywana; Rysperydon LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co 2 tyg., z doustną suplementacją (doustny rysperydon w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tyg.); Dopasowane do rysperydonu placebo w iniekcji, dostarczane w 2 ml 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie skryningu, w przedziale: 60-120 punktów (włącznie); wskaźnik BMI w zakresie $\geq 17,0 \text{ kg/m}^2$ do $< 40 \text{ kg/m}^2$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia; zmniejszenie się, w okresie pomiędzy skryningiem a początkiem badania, całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%; zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę skryningu; obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej; 	<p>Skuteczność:</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS (ang. <i>PANSS Marder factor scores</i>), w tym oceniających pozytywne i negatywne objawy, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> z hipotezą badawczą: <i>noninferiority</i>; z schematem równoległym (ang. <i>parrallel-group trial</i>) 	<p>ampulko-strzykawkach oraz placebo w tabletkach;</p> <ul style="list-style-type: none"> Dopasowane do paliperidonu placebo (20% Intralipid™ 200 mg/ml). <p><u>Dawkowanie:</u> Zastrzyki z paliperidonem w miesiąc naramienny wykonywane były igłami 1-calowymi u chorych ważących mniej niż 90 kg oraz 1,5-calowymi u chorych ważących więcej, a wszystkie zastrzyki w miesiąc pośladowy wykonywano igłami 1-,5-calowymi. Iniekcje rysperydonu oraz dopasowanego placebo podawano igłami 2-calowymi.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed skryningiem; leki przeciwparkinsonowskie na złagodzenie objawów pozapiramidowych (EPS); doustne benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), chociaż rekomendowane było, aby potrzeba stosowania leków przeciwparkinsonowskich była oszacowana przed włączeniem do badania; lorazepam (ze względu na jego krótki czas półtrwania, brak aktywnych metabolitów i nieskomplikowany metabolizm). 	<ul style="list-style-type: none"> istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania; oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tyg. w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach; przyjmowanie iniekcji paliperidonu w okresie 6 mies. przed skryningiem; przyjmowanie innych preparatów medycznych: leków zabronionych w protokole (leków stabilizujące nastrój, włączając lit i wszystkie leki przeciwdrgawkowe), leków biologicznych, wyrobów medycznych; w ciągu 6 mies. przed skryningiem; ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> paliperidon (N=606), placebo (N=608) 	<p>wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję;</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku w skali PSP; zmiana wyniku w skali CGI-S; zmiana wyniku w skali SDS; odpowiedź na leczenie; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane (TEAEs, poważne TEAEs); zdarzenia niepożądane; zgony.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja/metoda pomiaru punktu końcowego
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS (oraz zmiana wyniku dla poszczególnych jej podskal i domen)	Określana za pomocą skali PANSS. Wyniki podawano jako uśrednioną różnicę wyniku, względem wartości początkowych, dla wszystkich chorych w danej grupie. Różnica ta była mierzona: <ul style="list-style-type: none"> • pomiędzy początkiem a końcem badania (dzień 92 lub ostatnie dostępne oszacowanie z zaślepionego okresu) (Paliperidon vs. placebo: Gopal 2010); • pomiędzy początkiem a końcem badania (Paliperidon vs. placebo: Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010); • pomiędzy początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepionej (Paliperidon vs. placebo: Hough 2010; Paliperidon LAI vs. rysperydon LAI: Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011).
Zmiana wyniku w skali PSP	Ocena poprawy problemów oraz wyników leczenia chorych w zakładach opieki dziennej, za pomocą skali PSP. (Paliperidon vs. placebo: Nasrallah 2010, Pandina 2010, Gopal 2010, Hough 2010 ; Paliperidon LAI vs. rysperydon LAI: Fleischhacker 2012)
Zmiana wyniku w skali CGI-S	Ocena polega na określeniu stopnia ciężkości choroby w danym momencie za pomocą skali CGI-S. (Paliperidon vs. placebo: Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010 ; Paliperidon LAI vs. rysperydon LAI: Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011)
Odsetki chorych, osiągających poszczególne stopnie ciężkości objawów w skali CGI-S	Ocena polega na określeniu stopnia ciężkości choroby w danym momencie za pomocą skali CGI-S. (Paliperidon vs. placebo: Kramer 2010)
Zmiana wyniku w skali SDS	Ocena zmian w objawach negatywnych schizofrenii za pomocą skali SDS. (Paliperidon LAI vs. rysperydon LAI: Pandina 2011)
Odpowiedź na leczenie (odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie)	Definiowana jako co najmniej 30% redukcja całkowitego końcowego wyniku w skali PANSS, względem wartości wyjściowej. (Paliperidon vs. placebo: Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 ; Paliperidon LAI vs. rysperydon LAI: Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011)
Czas do wystąpienia nawrotu choroby	Definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii; • 25% wzrost całkowitej punktacji skali PANSS w czasie dwóch następujących po sobie ocen u pacjentów z wynikiem > 40 uzyskanym podczas randomizacji lub wzrost o 10 punktów u chorych z wynikiem ≤ 40 uzyskanym podczas randomizacji; • rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie; wzrost ustalonych wcześniej poszczególnych punktów danych podskali w skali PANSS (urojeń, dezorganizacji myślenia koncepcyjnego, omamów, podejrzliwości, wrogości oraz braku współpracy) w czasie dwóch następujących po sobie ocenach o ≥ 5 u chorych, którzy podczas randomizacji uzyskali wynik ≤ 3, lub o ≥ 6 u pacjentów z wynikiem 4 podczas randomizacji. (Paliperidon vs. placebo: Hough 2010)
Nawrót choroby	Określona jako odsetek chorych u których nastąpił nawrót choroby. Wykonano analizy w dwóch punktach czasowych: wstępną (w momencie wystąpienia 68 przypadków nawrotów) oraz końcową (w momencie wystąpienia 136 przypadków nawrotów). (Paliperidon vs. placebo: Hough 2010)
Jakość snu	Określana za pomocą analogowej skali wizualnej (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), gdzie większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia chorego. (Paliperidon vs. placebo: Pandina 2010)
Senność w ciągu dnia	Określana za pomocą analogowej skali wizualnej (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), gdzie większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia chorego. (Paliperidon vs. placebo: Pandina 2010)

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy- wg wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p>Skala PANSS (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)</p>	<p>Skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 to brak objawu, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie.</p> <p>Oceny wg skali PANSS wykonuje się na podstawie informacji zebranych w krótkim 45-50 min, częściowo strukturalizowanym wywiadzie z rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym (jeśli chory jest hospitalizowany) oraz z samym chorym i porównaniu tych danych ze skalą PANSS. Składa się ona z 18 pozycji ze skali BPRS (z ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>) oraz 12 pozycji ze skali PRS (z ang. <i>Psychopathology Rating Schedule</i>). Pogrupowane są one w 3 podskale, oceniające objawy pozytywne (inaczej wytwórcze), negatywne oraz ogólną skalę psychopatologiczną (z ang. <i>General Psychopathology Scale</i>)</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia.</p>	<p>brak uwag</p>
<p>Skala PANNS Marder factor scores</p>	<p>Jest to modyfikacja skali PANSS, polegająca na odmiennym od wyjściowego podziale ocenianych czynników, mającym w lepszy sposób oddać charakterystykę chorego. Jest to np.: pogrupowanie ocenianych 30 czynników branych pod uwagę w kwestionariuszu PANSS w obrębie pięciu domen schizofrenii: pozytywnej, negatywnej, poznawczej, pobudzenia oraz depresyjno-lękowej.</p> <p>Stosuje się tu również 7 stopni ciężkości objawów psychopatologicznych [</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyniku w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia.</p>	<p>brak uwag</p>
<p>Skala PSP (ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>)</p>	<p>Skala ta ocenia problemy związane z relacjami społecznymi i osobistymi, zdolnością do zadbania o siebie, zachowaniami agresywnymi oraz zajęciami użytecznymi społecznie (praca, nauka) oraz wyniki leczenia chorych ze schizofrenią, przebywających w zakładach opieki dziennej.</p> <p>Pytania w tej skali dotyczą 4 obszarów: (I) – zajęć użytecznych społecznie, jak praca i nauka, (II) relacji społecznych i osobistych, (III) zdolność do zadbania o siebie oraz (IV) zachowań agresywnych</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyniku uzyskanego w tej skali oznacza poprawę funkcjonowania chorego, w wyżej wymienionych obszarach, zaś spadek oceny to pogorszenie funkcjonowania.</p>	<p>brak uwag</p>
<p>Skala CGI-S (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)</p>	<p>Jest to jedna z 3 podskal tzw. Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression</i>), skupiająca się na stopniu ciężkości choroby (z ang. severity). Skala ta ocenia stopień ciężkości choroby pacjenta w danym momencie.</p> <p>Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość oznacza brak choroby natomiast maksymalna odpowiada najcięższemu z możliwych przebiegów schorzenia</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie się stanu chorego</p>	<p>brak uwag</p>
<p>Skala SDS (ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i>)</p>	<p>Na ocenę w skali SDS składają się cztery kryteria podstawowe:</p> <p>Pierwsze obejmuje objawy negatywne (tj. zmniejszenie afektu, ograniczenie zakresu i siły odczuwanych emocji, ubogość wypowiedzi, ograniczenie (z ang. <i>curbing</i>) zainteresowań, ograniczenie poczucia celowości działań, zmniejszony napęd społeczny). Każdy z objawów oceniany jest w skali 0 do 4, gdzie 0 oznacza stan uważany za normalny, natomiast 4 wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania chorego.</p> <p>Drugie kryterium oceny polega na ustaleniu występowania 2 lub więcej z wymienionych w pierwszym kryterium objawów na przestrzeni poprzedzających 12 mies.</p> <p>Trzecie kryterium polega na ustaleniu, czy powyższe objawy mają charakter pierwotny (są bezpośrednim następstwem choroby, nie zaś przyjmowanych leków albo innych czynników).</p> <p>Czwarte, ostatnie kryterium oceny stwierdzeniu czy obraz kliniczny, jaki prezentuje pacjent, kwalifikuje go do rozpoznania zespołu objawów negatywnych (z ang. <i>negative syndrome</i>) czy też nie, oraz na ogólnej ocenie ciężkości choroby w skali od 0 - oznaczającego najłżejszy przebieg, do 4 punktów – najcięższego przebiegu choroby [Citak 2006].</p>	<p>brak uwag</p>

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
	<u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego	
Skala VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)	Jest to skala analogowo-wzrokowa. Pozwala na uzyskanie subiektywnej oceny chorego, dotyczącej nasilenia danego objawu czy dolegliwości. Oceny dokonuje się na skali, której początek oraz koniec wyrażają minimalne oraz maksymalne możliwe nasilenie danej cechy lub objawu. Odczyt po-lega na zmierzeniu długości odcinka pomiędzy minimalnym nasileniem danej cechy a znacznikiem postawionym przez ankietowanego [Ciliberto 2005]. <u>Interpretacja wyniku:</u> Jest zależna od badanego objawu, w przypadku jakości życia większa wartość oznacza poprawę i większy komfort życia chorego, natomiast w przypadku bólu wzrost wyniku należy rozumieć jako pogorszenie stanu chorego [Pandina 2010].	brak uwag
Skala SAS (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>)	Jest to 10-elementowa skala, oceniająca występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami (z ang. <i>Neuroleptics Induced Parkinsonism</i>), stosowane szeroko w warunkach klinicznych oraz eksperymentalnych. Ocenianych jest wiele czynników m.in.: chód pacjenta, opadanie, sztywność ramion, drżenie, czy ślinienie. Każdy z czynników oceniany jest w skali od 0 do 4 pkt, gdzie najniższa wartość to brak objawu, zaś maksymalna – największe jego nasilenie [Janho 2005] <u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego.	brak uwag
Skala BARS (ang. <i>Barns Akathisia Rating Scale</i>)	Jest to skala służąca do oceny nasilenia objawów akatyzy występujących w przebiegu leczenia neuroleptykami. Obejmuje ona 3 zasadnicze elementy: obiektywną ocenę objawów (w skali 0 – minimalne do 3 – maksymalne); subiektywną ocenę wyrażoną przez pacjenta (świadomość występowania objawów oraz ich wpływ na życie, również w skali 0 do 3 punktów); oraz ogólną kliniczną ocenę nasilenia aka-tyzy (z ang. <i>Global Clinical Assessment of akathisia</i>), w skali od 0 do 5 punktów, gdzie maksymalna wartość oznacza ciężkie objawy. Pacjent badany jest w pozycji siedzącej a następnie – stojącej. Każdy z etapów powinien trwać przynajmniej dwie minuty <u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji jest równoznaczny z pogorszeniem stanu chorego.	brak uwag
Skala AIMS (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>)	Jest to skala służąca do oceny nasilenia ruchów mimowolnych (tzw. dyskinez późnych – ang. <i>Tardive Dyskinesia</i>), pojawiających się jako jedno z powikłań leczenia przy pomocy leków przeciwpsychotycznych, działających na układ pozapiramidowy. Składa się z 14 pytań: 4 dotyczących głowy i szyi, 2 dotyczących czynności kończyn, 1 oceniającego ruchy mimowolne tułowia, 3 dotyczących ogólnego podejścia chorego do jego objawów, 3 związanych z użębieniem oraz 1 pytania o ustępowanie objawów w czasie snu. Odpowiedzi na pytania w obrębie czterech pierwszych kategorii udzielane są w postaci liczbowej, od 0 do 4, charakteryzując nasilenie danego objawu (0 – brak, 1 – minimalnie nasilone, 2 – łagodne, 3 – umiarkowane, 4 – znacznie nasilone), natomiast w dwóch ostatnich kategoriach odpowiedź jest udzielana w postaci „TAK” lub „NIE”. Cała ankieta zajmuje około 10 minut. Przyznanie 2 lub więcej punktów pozwala na postawienie rozpoznania dyskinez późnych <u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost wyniku oznacza pogorszenie objawów związanych z ruchami mimowolnymi, zaś jego zmniejszenie – poprawę stanu chorego.	brak uwag

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego (5 badań dotyczących porównania paliperydonu z placebo oraz 3 badania porównujące paliperydon z rysperydonem LAI) zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią jakości badań określoną w Wytycznych Agencji. Ponadto Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej.

Poniżej przedstawiono tabelę przedstawiającą wyniki oceny jakości RCT.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych na podstawie danych wnioskodawcy

Badanie	Metoda alokacji/ zaślepienia	Hipoteza badawcza	Metoda podwójnie ślepej próby Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad**	Schemat w jakim przeprowadzono badanie	Typ analiz	Opis liczebności/ utraty chorych z grup: (% z N)
Paliperidon vs placebo						
Gopal 2010	Randomizacja, zaślepienie podwójne*	Ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. PLC)	<u>Ocena skuteczności</u> : chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, u których podawana dawka leku nie zmieniła się w trakcie badania, oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę skuteczności (PANSS, CGI-S lub PSP); <u>Ocena bezpieczeństwa</u> – ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku;	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP _{50 mg eq} (50% z 94 chorych); PP _{100 mg eq} (45% z 97 chorych); PP _{150 mg eq} (60% z 30 chorych); PLC (63% z 136 chorych)
Hough 2010	Randomizacja, zaślepienie podwójne*	Ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. PLC)	<u>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</u> – ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli dostępne dane w momencie daty odcięcia lub w momencie daty ukończenia całego badania;	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP (14,6% z 206 chorych) PLC (13,7% z 204 chorych)
Kramer 2010	Randomizacja, zaślepienie podwójne*	Ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. PLC)	<u>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</u> – ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP _{50 mg eq} (40,5% z 79 chorych); PP _{100 mg eq} (39,3% z 84 chorych); PLC (67,9% z 84 chorych)
Nasrallah 2010	Randomizacja, zaślepienie podwójne*	Ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. PLC)	<u>Ocena skuteczności</u> – ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę; <u>Ocena bezpieczeństwa</u> : chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP _{25 mg eq} (45,8% z 130 chorych); PP _{50 mg eq} (45,7% z 129 chorych); PP _{100 mg eq} (42,7% z 131 chorych); PLC (62,2% z 127 chorych)

Badanie	Metoda alokacji/ zaślepienia	Hipoteza badawcza	Metoda podwójnie ślepej próby Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad**	Schemat w jakim przeprowadzono badanie	Typ analiz	Opis liczebności/ utruty chorych z grup: (% z N)
Pandina 2010	Randomizacja, zaślepienie podwójne*	Ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. PLC)	<u>Ocena skuteczności</u> – ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) ≥ 1 ocenę; <u>Ocena bezpieczeństwa</u> : chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania:
Paliperidon vs rysperydon LAI						
Fleischhacker 2012	Randomizacja, podwójnie maskowane*	Ocena mająca na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. RIS-LAI)	<u>Główny punkt końcowy</u> – ocena <i>per-protocol</i> : chorzy, którzy otrzymali ≥ 4 iniekcje (leku lub placebo) w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz ≥ 1 pomiar dla głównego punktu końcowego po przeprowadzeniu procesu randomizacji, bez poważnych naruszeń protokołu; <u>Pozostałe punkty końcowe</u> – analiza ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) ≥ 1 pomiar dla oceny skuteczności w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem; <u>Ocena bezpieczeństwa</u> : chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP (59,1% z 379 chorych) RIS-LAI (50,3% z 370 chorych)
Li 2011	Randomizowane, otwarte*	Ocena mająca na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>)	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. RIS-LAI)	<u>Główny punkt końcowy</u> – ocena <i>per-protocol</i> : chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 2 iniekcje leków, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni dla paliperidonu i 21 dni dla rysperydonu, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz ≥ 1 pomiar dla głównego punktu końcowego, mieli ≥ 5 tygodni ekspozycji na badany lek, bez poważnych naruszeń protokołu; <u>Pozostałe punkty końcowe</u> analiza ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) ≥ 1 pomiar dla oceny skuteczności; <u>Ocena bezpieczeństwa</u> : chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP (27,9% z 229 chorych) RIS-LAI (17,0% z 223 chorych)
Pandina 2011	Randomizacja, podwójnie maskowane*	Ocena mająca na celu wykazanie nie gorszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>)	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	Schemat grup równoległych (PP i.m. vs. RIS-LAI)	Główny punkt końcowy: ocena <i>per-protocol</i> : chorzy, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz ≥ 1 pomiar dla głównego punktu końcowego, z minimalnym czasem ekspozycji na leczenie z fazy podwójnie zaślepionej 36 dni, bez poważnych	Tak, łączna utrata chorych w poszczególnych ramionach badania: PP (24,9% z 607 chorych) RIS-LAI (23,2% z 613)

Badanie	Metoda alokacji/ zaślepienia	Hipoteza badawcza	Metoda podwójnie ślepej próby Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad**	Schemat w jakim przeprowadzono badanie	Typ analiz	Opis liczebności/ utraty chorych z grup: (% z N)
					<p>naruszeń protokołu (włącznie z błędami w przydziale interwencji i stosowaniu zabronionych preparatów);</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u> – analiza ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) ≥ 1 pomiar dla oceny skuteczności w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem;</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u>: chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.</p>	chorych)

* dokładny opis sposobu przeprowadzenia randomizacji oraz zaślepienia/maskowania został przedstawiony w Tabeli 11.

** punktacja w skali Jadad została przedstawiona przez Wnioskodawcę łącznie oraz w rozbiciu na liczbę punktów przyznanych za poszczególne jej elementy, gdzie: litera R to liczba punktów przyznana za randomizację oraz jej poprawność, litera B to liczba punktów przyznana za obecność podwójnego zaślepienia w badaniu i jego poprawność, a litera W to liczba punktów przyznana za opis wykluczeni chorych z badania.

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:Randomizacja i zaślepienie

Wszystkie włączone do analizy badania były randomizowane, gdzie w większości badań randomizacja została wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS). Jedynie w badaniu *Nasrallah 2010* nie przedstawiono opisu randomizacji, a w badaniu *Li 2011* nie opisano metody, za pomocą, której randomizacja została wdrożona. Ponadto w badaniach *Gopal 2010*, *Pandina 2010*, *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011* wykonano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. Również niemal wszystkie włączone badania były podwójnie zaślepienie, a dodatkowo niektóre z nich były podwójnie maskowane (*Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*). Natomiast badanie *Li 2011* było badaniem otwartym. W przypadku badań porównujących paliperydon z placebo, w badaniach *Gopal 2010*, *Hough 2010* i *Pandina 2010* podano ponadto informacje, że zaślepienie utrzymywano poprzez dostarczanie interwencji w postaci przygotowanych wcześniej strzykawek zawierających paliperydon lub placebo. W badaniu *Hough 2010* zaślepienie opisano terminem *event-driven*, oznaczającym proces, w którym wykonanie określonej czynności wymaga zaistnienia określonego zdarzenia.

Komentarz analityków AOTM:

W badaniu *Li 2011* przedstawiono informację, że pomimo braku zaślepienia badaczy i chorych, w celu zapobieżenia wystąpieniu potencjalnej stronniczości w czasie gromadzenia i oceny wyników, zastosowano zaślepienie, odpowiednio przeszkolonej, niezależnej osoby oceniającej wyniki (ang. *rater-blinded*).

Hipoteza badawcza

Niezależnie od testowanych interwencji we wszystkich włączonych badaniach przedstawiono formalną hipotezę kliniczną. W badaniach porównujących paliperydon z placebo (*Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*) testowano hipotezę *superiority* (miały one na celu wykazanie wyższości badanej interwencji nad placebo), natomiast wszystkie badania H2H (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*), porównujące paliperydon z rysperydonem LAI były badaniami *non-inferiority* (miały na celu wykazanie nie gorszej efektywności paliperydonu i.m. względem rysperydonu LAI).

Komentarz analityków AOTM:

W przedłożonej analizie klinicznej przedstawiono wartości, stanowiące granicę stwierdzenia nie gorszej skuteczności paliperydonu LAI względem rysperydonu LAI (ang. *non-inferiority margin*), przyjęte w poszczególnych badaniach. Zgodnie z nimi nie mniejszą skuteczność paliperydonu o przedłużonym uwalnianiu względem rysperydonu LAI wykazywano, gdy wartość dolnego przedziału ufności, obliczonego dla różnicy pomiędzy grupami w zmianie całkowitego wyniku w skali PANSS, wynosiła co najmniej -5 (w badaniach *Fleischhacker 2012* oraz *Pandina 2011*) bądź -5,5 (w badaniu *Li 2011*).

Schemat badania

Wszystkie włączone badania były oparte na schemacie równoległym (ang. *parallel-group trial*).

Typ analizy ze względu na zbiór analizowanych danych

We wszystkich badaniach porównujących paliperydon z placebo wykonano analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat analysis* – definicje populacji ITT dla poszczególnych badań zostały przedstawione w powyższej tabeli). W większości z nich została ona wykorzystana do przeprowadzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa, za wyjątkiem badania *Gopal 2010*, w którym ocenę skuteczności przeprowadzono na populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (stałą przez cały okres prowadzenia badania), oraz mieli wykonaną (oprócz początkowej) co najmniej 1 ocenę skuteczności (w skalach: PANSS, CGI-S lub PSP). Nie przeprowadzenie analizy ITT dla oceny skuteczności w tym badaniu było spowodowane błędem IVRS (w efekcie 88 chorych otrzymało niewłaściwą dla danej grupy interwencję: 11 chorych z grupy placebo, 77 chorych z grupy paliperydonu 150 mg eq.). Wyniki dla tych chorych, w zależności od interwencji jakie otrzymywali, zostały włączone do wyników dla grupy placebo lub wydzielone w oddzielnej grupie (chorzy otrzymujący paliperydon i placebo). Również w badaniach *Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono nie dla populacji ITT, a dla zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Wnioskodawca zaznaczył również, iż w badaniu *Kramer 2010* w 6 ośrodkach badawczych wystąpił błąd interaktywnego systemu głosowego, w wyniku którego 49 chorych otrzymało

niezgodną z randomizacją interwencją. Wyniki uzyskane dla tych chorych zostały wykluczone prospektywnie z pierwotnej analizy ITT.

Natomiast we wszystkich badaniach, porównujących paliperydon z rysperydonem LAI, dla głównego punktu końcowego przeprowadzono analizę zgodną z protokołem (ang. *per-protocol analysis* – definicje populacji *per-protocol* z poszczególnych badań zostały przedstawione w powyższej tabeli). Natomiast dla drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono analizę ITT (zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz mieli wykonany co najmniej 1, oprócz początkowego, pomiar dla oceny skuteczności). Ocena bezpieczeństwa we wszystkich tych badaniach została przeprowadzona na populacji obejmujących wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Komentarz analityków AOTM:

W badaniu *Kramer 2010* do oceny bezpieczeństwa włączono również 46 chorych z 6 ośrodków, wykluczonych z pierwotnej analizy ITT, co ogranicza jakość uzyskanych w tym badaniu wyników analizy bezpieczeństwa.

Wykluczenie pacjentów z badania

We wszystkich badaniach RCT, niezależnie od stosowanego komparatora, została opisana wielkość populacji, włączonej do każdej z grup, wraz z odsetkami oraz przyczynami utraty chorych z badania. Wyjątek stanowi badanie *Pandina 2010*, w którym podano jedynie, iż najczęstszymi przyczynami przedwczesnego zakończenia leczenia był brak skuteczności, wycofanie zgody na udział w badaniu i wystąpienie działań niepożądanych. W większości badań włączonych do porównania paliperydonu z placebo odsetek utraty chorych był większy w grupie placebo, za wyjątkiem badania *Hough 2010*, w którym więcej chorych utracono z grupy przyjmującej paliperydon, jednakże był on zbliżony do odsetka chorych utraconych w grupie placebo (14,6% vs. 13,7%). Natomiast we wszystkich badaniach porównujących paliperydon z rysperydonem LAI, zaobserwowano większy odsetek wcześniejszego zakończenia leczenia w grupie przyjmującej paliperydon względem grupy otrzymującej rysperydon LAI (różnica pomiędzy odsetkami zawiera się w zakresie: 1,7%-10,9%). Najczęstszymi przyczynami przerwania uczestnictwa w badaniu były: brak skuteczności leczenia, wycofanie zgody na udział w badaniu oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Komentarz analityków AOTM:

Ponadto w badaniu *Gopal 2010* przedstawiono informację, że liczebność grupy przyjmującej paliperydon w dawce 150 mg eq. była mniejsza niż zakładano (wynosiła 30 chorych), stąd też w ocenie autorów tej publikacji niemożliwe jest estymowanie otrzymanych w tej grupie wyników na całą populację.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej Wnioskodawcy

Dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową, w podziale ze względu na opisywane porównanie: paliperydon LAI vs. placebo oraz paliperydon LAI vs. rysperydon LAI.

Ponadto dla wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizę wyników z badań, w których był on raportowany. Warunkiem przeprowadzenia ilościowej syntezy wyników było stwierdzenie podobieństwa dotyczącego metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Gdy tylko było to możliwe metaanaliza była przeprowadzana metodą efektów stałych (ang. *fixed effect*), z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność była oceniana za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I, a stwierdzano ją gdy $p < 0,1$. W tym przypadku obliczenia wykonywano metodą efektów zmiennych (ang. *random effect model*) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości w podgrupach (w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów). W ramach syntezy ilościowej wyników wykonano także metaanalizę metodą odwrotnych wariacji (z wykorzystaniem wartości różnicy zmian w skali PANSS, bądź odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, otrzymanych na podstawie danych z badań).

Heterogeniczność badań polegała na:

- różnicach w liczebności grupy, np. małą liczebność grupy przyjmującej paliperydon w dawce 150 mg eq. w badaniu *Gopal 2010*, miała wpływ na wynik metaanalizy wyników dla skuteczności paliperydonu w powyższej dawce względem placebo, oraz utrudnioną interpretację zaobserwowanego trendu zwiększania wielkości różnic wobec placebo wraz z dawką paliperydonu;
- różnice w typie analizy przeprowadzonej dla danego punktu końcowego w poszczególnych badaniach (analiza *per-protocol* lub ITT);

- różne okresy obserwacji w badaniach: 13 tyg. w badaniach **PP vs. RIS-LAI**: Li 2011, Pandina 2011, **PP vs. PLC**: Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010 oraz 53 tyg. w badaniu Fleischhacker 2012 (**PP vs. RIS-LAI**), jak również indywidualnych okresach obserwacji w badaniu Hough 2010 oraz 9,1 tyg. w badaniu Kramer 2010 (**PP vs. PLC**).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca w przeglądzie systematycznym przedstawił wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla paliperydonu w postaci domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg oraz 150 mg. Natomiast ze względu na fakt, iż wniosek refundacyjny nie obejmował dawki 25 mg, nie uwzględniono jej w niniejszej analizie.

Paliperydon vs placebo

Wnioskodawca do analizy efektywności klinicznej włączył 5 badań bezpośrednio porównujących paliperydon z placebo: Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010 oraz Pandina 2010. Wszystkie były podwójnie zaślepienymi próbami klinicznymi z randomizacją, o wysokiej jakości (ocena 5 punktów wg skali Jadad), o podobnym okresie obserwacji (13 tygodni w trzech badaniach, jedynie w próbie Kramer 2010 okres ten wyniósł 9,1 tygodni², a w badaniu Hough 2010 okres ten różnił się dla poszczególnych pacjentów – obserwację prowadzono do momentu zarejestrowania łącznie 136 przypadków nawrotu choroby). W większości prób klinicznych oceniano stałe dawki leku, jedynie w Hough 2010 dawka była dostosowywana do objawów zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Do badań kwalifikowano chorych na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV. W większości analizowanych badań w ocenie skuteczności uwzględniono populację ITT badania, tylko w publikacji Gopal 2010 oceniano chorych wchodzących w skład pierwotnej analizy skuteczności, co było spowodowane podaniem części chorym interwencji innej, niż wynikałoby to z przeprowadzonej randomizacji i zaburzeniem liczby pacjentów w populacji ITT. W większości badań głównym punktem końcowym była zmiana punktacji całkowitej w skali PANSS między początkiem a końcem badania, jedynie w publikacji Hough 2010 punktem tym był czas do nawrotu choroby.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki uwzględnione w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy dotyczące dawek paliperydonu 50, 100 oraz 150 mg eq. oraz dawki dostosowanej indywidualnie (25, 50 bądź 100 mg eq.)

▪ **Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS** (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*)

Paliperydon znamiennej skuteczniej niż placebo zmniejsza nasilenie objawów choroby – obliczona w wyniku metaanalizy różnica pomiędzy grupami w zmianie od wartości wyjściowej dla dawek **50 mg eq.** (Kramer 2010 oraz Nasrallah 2010) oraz **100 mg eq.** (Kramer 2010, Nasrallah 2010 oraz Pandina 2010) wyniosły odpowiednio -8,03 (95% CI: -12,12; -3,94), $p = 0,0001$ oraz -9,86 (95% CI: -12,67; -7,05), $p < 0,0001$, wyniki były istotne statystycznie. W przypadku dawki **150 mg eq.** w badaniu Pandina 2010 obserwowano istotnie większą skuteczność leku paliperydon w zmniejszaniu objawów niż w grupie przyjmującej placebo: -9,8 (95% CI: -13,94; -5,66), wynik był znamieny statystycznie ($p \leq 0,034$). W badaniu Gopal 2010 nie stwierdzono znamienych różnic versus placebo, przy czym grupa pacjentów otrzymująca paliperydon w tej dawce była nieliczna. W przypadku badania Hough 2010, w którym każdy z pacjentów przyjmował paliperydon w **dawce dopasowanej indywidualnie**, a wyniki przedstawiono łącznie dla jednej grupy chorych leczonych paliperydonem vs placebo, w obydwu analizowanych grupach obserwowano pogorszenie objawów schizofrenii, jednakże zmiana od wartości wyjściowej była o 8,60 punktu mniejsza w grupie paliperydonu niż w grupie placebo [-8,60 (95% CI: -11,42; -5,78) – wynik ten był znamieny statystycznie; $p < 0,0001$].

▪ **Zmiana całkowitego wyniku w skali PSP** (ang. *Personal and Social Performance Scale*)

W oparciu o wyniki metaanalizy można stwierdzić, że stosowanie paliperydonu w dawce **50 mg eq.** (Gopal 2010 oraz Nasrallah 2010) oraz **100 mg eq.** (Gopal 2010, Nasrallah 2010 oraz Pandina 2010) poprawia wynik skali PSP skuteczniej niż podawanie placebo: średnia ważona różnica między grupami wyniosła odpowiednio 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19) oraz 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81), wyniki

² W analizie wnioskodawcy podano informację (w rozdziale dotyczącym podsumowania wyników str. 476 AKL), że okres obserwacji wyniósł 10 tygodni co nie jest zgodne z stanem faktycznym podanym w publikacji źródłowej.

istotnie statystycznie – odpowiednio $p = 0,0024$ i $p < 0,0001$. Poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów przyjmujących paliperydon w porównaniu do otrzymujących placebo odnotowano także dla dawki **150 mg eq.** (*Pandina 2010*) – zmiana od wartości wyjściowej była o 6,6 (95% CI: 3,28; 9,92) punktu większa niż w grupie placebo ($p < 0,001$). W przypadku badania *Hough 2010*, w którym każdy z pacjentów przyjmował paliperydon w **dawce dopasowanej indywidualnie**, odnotowano zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali PSP (pogorszenie stanu funkcjonalnego pacjenta³) zarówno w grupie pacjentów przyjmujących paliperydon jak i placebo, jednakże zmiana od wartości wyjściowej była mniejsza o 5,7 punktu w grupie paliperydonu niż w grupie placebo [5,70 (95% CI: 3,29; 8,11) – wynik ten był znamieny statystycznie $p < 0,0001$].

▪ **Zmiana wyniku skali CGI-S** (ang. *Clinical Global Impression-Severity*)

W przypadku paliperydonu w dawkach 50, 100 oraz 150 mg eq. wykazano, że wywiera on znamienne korzystniejszy efekt na ciężkość stanu chorobowego pacjenta w porównaniu do placebo ($p \leq 0,01$) – jedynie dla grupy chorych leczonych dawką 50 mg eq. z próby *Gopal 2010* obserwowane różnice względem placebo nie były istotne ($p = 0,07$). W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian wartości skali CGI-S w grupach paliperydonu w odniesieniu do placebo, które wyniosły: -0,35 (95% CI: -0,57; -0,13) dla dawki 100 mg eq. oraz -0,50 (95% CI: -0,72; -0,29) dla dawki 150 mg eq. paliperydonu – wartości te były istotne statystycznie, odpowiednio: $p < 0,05$ i $p \leq 0,001$. W badaniu *Kramer 2010* podano informację, że obie dawki paliperydonu (50 oraz 100 mg eq.) wykazały wyższą skuteczność w redukcji wyniku skali CGI-S w porównaniu do placebo ($p \leq 0,004$). Tylko w publikacji *Hough 2010* mediana zmiany od wartości wyjściowej przyjęła w grupie pacjentów przyjmujących paliperydon tę samą wartość, co w grupie kontrolnej (0,0).

▪ **Czas do wystąpienia nawrotu choroby / nawrót choroby.**

Zarówno w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, jak i końcowej badania *Hough 2010* w grupie pacjentów przyjmujących paliperydon obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio: 10% vs 34% i 18% vs 48%). Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie otrzymującej paliperydon wobec grupy przyjmującej placebo: RR = 0,28 (95% CI: 0,17; 0,47) oraz RR = 0,37 (95% CI: 0,26; 0,51) w przypadku odpowiednio analizy wstępnej oraz końcowej. U pacjentów z grupy przyjmującej paliperydon nawrót choroby występował znamienne ($p < 0,0001$) później niż w przypadku chorych z grupy placebo HR = 3,60 (95% CI: 2,45; 5,28), co zostało również potwierdzone wynikiem analizy wstępnej (z ang. *interim*) ($p < 0,0001$, paliperydon vs placebo).

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

W ramach wspomnianego powyżej przeglądu systematycznego, wykonanego przez Wnioskodawcę odnaleziono 3 badania RCT, porównujące bezpośrednio paliperydon LAI z rysperydonem LAI (oba leki były podawane w postaci iniekcji domięśniowej) w populacji chorych ze schizofrenią. Były to badania: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*. Ich wyniki wskazują na nie gorszą skuteczność domięśniowo podawanego paliperydonu LAI w porównaniu do rysperydonu LAI.

Komentarz analityków AOTM:

Badanie *Fleischhacker 2012*, włączone do przeglądu systematycznego przez Wnioskodawcę, było przeprowadzone dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy palmitynianem paliperydonu w dawkach 25, 50, 75 lub 100 mg, a rysperydonem LAI. Wyniki dla grupy przyjmującej paliperydon są przedstawione łącznie, niezależnie od dawki, co oznacza włączenie do analizy wyników dla chorych nie objętych wnioskiem refundacyjnym. Można przypuszczać, że stosowanie u chorych najniższej zarejestrowanej dawki może zaniżać wyniki uzyskane w grupie paliperydonu. Dlatego też biorąc powyższe informacje, pomimo ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, w AWA uwzględniono wyniki z tego badania.

³ W analizie wnioskodawcy podano informację (str. 171 AKL) błędnie napisano, że następuje poprawa stanu funkcjonalnego pacjenta, zamiast pogorszenie stanu funkcjonowania.

Najważniejsze wyniki dotyczące porównania skuteczności wnioskowanej technologii z rysperydonem LAI, przedstawione przez Wnioskodawcę, zostały zebrane w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold oraz podkreślono**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI (przedstawiono wyniki dla populacji per protocol oraz populacji ITT) – całkowite zmiany w poszczególnych skalach

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Paliperydon LAI		Rysperydon LAI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	Analiza per protocol						
	<i>Fleischhacker 2012 (13 tyg.)</i>	288	-8,56 (16,9)	282	-11,39 (16,7)	<u>2,83 (0,07; 5,59)</u>	nd
	<i>Fleischhacker 2012 (53 tyg.)</i>	288	-11,6 (21,22)	282	-14,4 (19,76)	2,6 (-0,61; 5,84)	0,91 (-0,56; 2,38)
	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	205	-23,6 (16,28)	208	-26,9 (15,43)	2,3 (-0,63; 5,20)	
	<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	389	-18,6 (15,45)	376	-17,9 (14,24)	-0,4 (-2,38; 1,62)	
	Analiza ITT						
	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	228	bd	218	bd	<u>4,0 (0,89; 7,13)</u>	bd
	<i>Pandina 2011 (5 tyg.)*</i>	453	-12,8	460	-11,6	bd	
<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	453	bd	460	bd	-1,2 (-3,16; 0,78)		
Zmiana wyniku podskali PANSS, oceniającej objawy pozytywne	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	205	-7,7 (6,26)	208	-9,0 (5,83)	<u>1,2 (0,21; 2,14)</u>	nd
Zmiana wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy choroby	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	205	-9,1 (7,28)	208	-10,9 (7,07)	<u>1,4 (0,24; 2,61)</u>	0,47 (-1,18; 2,13)
	<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	453	-5,6 (5,53)	460	-5,3 (5,04)	-0,3 (-0,95; 0,35)	
Zmiana wyniku skali PSP	Analiza per protocol						
	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	184	16,8 (14,76)	190	18,6 (13,92)	-0,5 (-3,12; 2,14)	nd
	Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)						
	<i>Fleischhacker 2012 (53 tyg.)</i>	322	3,7 (16,39)	323	5,2 (15,13)	-1,7 (-3,97; 0,61)	-0,63 (-1,86; 0,60)
<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	448	8,5 (11,82)	452	8,8 (11,65)	-0,2 (-1,69; 1,22)		
Zmiana wyniku w skali CGI-S	Analiza per protocol						
	<i>Li 2011 (13 tyg.)</i>	204	-1,5 (1,24)	207	-1,7 (1,16)	0,1 (-0,10; 0,33)	nd
	Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)						
	<i>Fleischhacker 2012 (53 tyg.)</i>	343	-0,4 (1,25)	331	-0,6 (1,24)	<u>0,2 (0,06; 0,41)</u>	0,09 (-0,11; 0,28),
<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	453	-0,9 (0,97)	460	-0,9 (0,93)	0,0 (-0,17; 0,07)		
Zmiana wyniku w skali SDS	Analiza per protocol						
	<i>Pandina 2011 (13 tyg.)</i>	447	-1,9 (3,03)	452	-1,8 (2,91)	0,0 (-0,38; 0,36)	nd

* dane pochodzą z publikacji Gopal 2011a

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI –punkty końcowe dla których wyniki wyrażono w odsetkach chorych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Paliperydon LAI	Rysperydon LAI			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Poprawa wyniku skali PSP	<i>Fleischhacker 2012</i>	138/322 (42,9%)	148/323 (45,8%)	0,94 (0,79; 1,11)	nd	nd	nd
Odpowiedź na leczenie	Analiza per protocol z imputacją danych (LOCF)						
	<i>Li 2011</i>	145/205 (70,7%)	163/208 (78,4%)	0,9 (0,81; 1,01)	nd	nd	nd
	Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)						
	<i>Fleischhacker 2012</i>	152/343 (44,6%)	179/329 (54,4%)	0,81 (0,70; 0,95)	10,00 (5,56; 33,33)	0,94 (0,69; 1,29),	nd
<i>Pandina 2011</i>	240/453 (53,0%)	223/460 (48,5%)	1,09 (0,97; 1,24)	nd			

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI zgodnie z analizą *post-hoc* na podstawie doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* dla chorych z diagnozą schizofrenii w czasie nie dłuższym niż 5 lat przed rozpoczęciem badania *Pandina 2011* (wyniki istotne statystycznie są podkreślone i wyboldowane)

Punkt końcowy	Paliperydon LAI		Rysperydon LAI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	134	-21,1 (24,31*)	142	-20,1 (25,02*)	-1 (-6,83; 4,83);	nd

*obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach, analiza kliniczna Wnioskodawcy zawierała także opis wyników dla innych podskal (oceniających negatywne objawy oraz ogólne objawy psychopatologiczne – badanie *Li 2011*) oraz domen PANSS (oceniających negatywne objawy schizofrenii, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję – badania *Li 2011* oraz *Pandina 2011*). Różnice zmian pomiędzy paliperydonem, a rysperydonem LAI dla powyższych punktów końcowych wynosiły odpowiednio: 0,0 (-0,93; 0,95); 0,9 (-0,55; 2,30); 0,0 (-1,05; 0,96) oraz 0,0 (-0,54; 0,55); 0,1 (-0,54; 0,77) oraz -0,2 (-0,67; 0,32); 0,4 (-0,07; 0,86) oraz -0,2 (-0,56; 0,14). Żaden z powyższych wyników oraz wyników metaanaliz dla poszczególnych domen nie osiągnęły istotności statystycznej.

We wszystkich 3 RCT oraz analizy *post-hoc* (*Sliwa 2011a*), włączonych przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego, w obu ramionach zaobserwowano zmniejszenie stopnia nasilenia objawów choroby, mierzonego jako zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. Wyniki większości z nich nie były istotne statystycznie poza oceną wykonaną w 13 tyg. w badaniu *Fleischhacker 2012*, gdzie **w grupie paliperydonu zaobserwowano mniejsze zmniejszenie nasilenia objawów choroby niżeli w grupie rysperydonu LAI**. Ponadto również wyniki analizy dla populacji ITT, przeprowadzonej w badaniu *Li 2011*, wykazały uzyskanie **mniejszej redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS w grupie otrzymującej paliperydon niżeli w grupie przyjmującej rysperydon LAI**. Różnica ta była istotna statystycznie. Znamienność statystyczną wyników porównania paliperydonu z rysperydonem LAI wykazano także dla redukcji wyniku podskali oraz domeny PANSS, oceniających objawy pozytywne choroby. W obu przypadkach w grupie paliperydonu zaobserwowano **mniejszą redukcję nasilenia objawów choroby względem wartości otrzymanej w grupie kontrolnej**. Jedynie wyniki badania *Pandina 2011* wykazały przewagę paliperydonu nad rysperydonem LAI w uzyskaniu poprawy w stopniu nasilenia objawów choroby. Jednakże wynik ten był nieistotny statystycznie. Wnioskodawca przeprowadził również metaanalizy, które dla zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS oraz dla zmiany wyniku domeny PANSS, oceniającej pozytywne objawy choroby, jednakże ich wyniki nie były znamienne statystycznie.

Nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy ramionami badania (paliperydon względem rysperydon LAI) uzyskano również dla zwiększenia się wyniku w skali PSP, oznaczającego poprawę stanu funkcjonowania chorego (zarówno w wynikach wszystkich 3 włączonych RCT, jak również metaanalizie różnic pomiędzy grupami z poszczególnych badań). Natomiast oszacowany w badaniu *Fleischhacker 2012* odsetek chorych, u których stwierdzono poprawę stanu funkcjonowania w skali PSP był zbliżony w obu grupach, a różnica pomiędzy paliperydonem a rysperydonem była nieistotna statystycznie.

Wyniki wszystkich włączonych badań wykazały niewielką poprawę stanu chorych w obu badanych grupach (z niewielką przewagą rysperydonu LAI), mierzoną jako zmniejszenie wyniku w skali CGI-S. Dla badań *Li 2011* oraz *Pandina 2011* były to różnice nieistotne statystycznie, natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* wykazano **znamiennie statystycznie mniejsze zmniejszenie się ciężkości stanu chorego w grupie paliperydonu względem grupy rysperydonu LAI**. Dodatkowo przeprowadzone przez Wnioskodawcę metaanalizy wykazały również mniejsze zmniejszenie się stopnia ciężkości choroby w grupie, przyjmującej paliperydon względem chorych otrzymujących rysperydon (wyniki metaanalizy badań, przeprowadzonych w populacji ITT, jak również dla wszystkich 3 włączonych RCT). Wyniki te nie były jednak istotne statystycznie.

Ponadto w badaniu *Pandina 2011* wykazano podobny wpływ paliperydonu i rysperydonu na zmniejszenie się objawów negatywnych schizofrenii, mierzonych za pomocą skali SDS. Różnica między grupami w tym punkcie końcowym nie osiągnęła znamienności statystycznej.

We wszystkich włączonych do analizy skuteczności badaniach RCT badano również odpowiedź na leczenie. Wykazano, że ten punkt końcowy występuje u podobnego odsetka chorych w grupie stosującej paliperydon o przedłużonym uwalnianiu, jak i u chorych, przyjmujących rysperydon LAI. W badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* różnica w częstości występowania odpowiedzi na leczenie nie była istotna statystycznie. Natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* **w grupie przyjmującej paliperydon zaobserwowano mniejszy odsetek odpowiedzi na podawane leczenie niżeli w grupie otrzymującej rysperydon LAI**. Zdaniem autorów analizy różnica ta była istotna statystycznie. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz nie wykazały znamienności statystycznej zarówno dla analizy w populacji ITT, jak również dla wszystkich 3 włączonych badań.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ogólna charakterystyka bezpieczeństwa stosowania paliperydonu na podstawie ChPL Xeplion

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeplion* (palmitynian paliperydonu) (wersja z dnia 07.02.2013 r.) do najczęściej występujących działań niepożądanych leku należy zaliczyć: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzyę, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Stwierdzono przy tym, że akatyzya oraz sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.

W analizie klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane, które pochodzą ze wcześniejszej wersji ChPL (z dnia 8 grudnia 2011r.), przez co odbiegają one od najczęstszych działań niepożądanych przedstawionych w aktualnej *ChPL Xeplion*.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* do **bardzo częstych działań niepożądanych zgłoszonych podczas stosowania paliperydonu** zalicza się: w obrębie zaburzeń psychicznych – bezsenność (obejmujące trudności z zasypianiem i bezsenność śródnocną); oraz w obrębie zaburzeń układu nerwowego – ból głowy.

Natomiast **często raportowanymi działaniami niepożądanymi** były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze – w tym zakażenia górnych dróg oddechowych oraz dróg moczowych, grypa; zaburzenia endokrynologiczne – hiperprolaktynemia (mogąca prowadzić niekiedy do ginekomastii, zaburzeń miesiączkowania, braku miesiączki i mlekotoku); zaburzenia metabolizmu i odżywiania – w tym hiperglikemia, zwiększenie/zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi; zaburzenia psychiczne – w tym pobudzenie, depresja i lęk; zaburzenia układu nerwowego – w tym objawy pozapiramidowe (parkinsonizm, akatyzya, dyskinezy, dystonia), sedacja/senność, zawroty głowy, drżenie; zaburzenia serca – w tym bradykardia oraz tachykardia; zaburzenia naczyniowe – nadciśnienie; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – w tym kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa; zaburzenia żołądka i jelit – w tym ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność oraz ból zęba; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – zwiększenie aktywności aminotrasferaz; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – wysypka; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej – w tym ból mięśniowo-szkieletowy oraz bóle pleców; jak również zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – w tym gorączka, astenia, zmęczenie oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból w miejscu iniekcji. Stwierdzono, iż natężenie oraz częstość występowania tego działania niepożądanego malała z czasem, a podanie do mięśnia pośladowego było nieznacznie mniej bolesne, niżeli wstrzyknięcie w mięsień naramienny. Innymi działaniami niepożądanymi, obserwowanymi w miejscu podania o łagodnym nasileniu były: stwardnienie, świąd oraz guzki.

Ponadto spośród działań niepożądanych, opisanych w *ChPL Xeplion*, można wyróżnić ciężkie działania istotne klinicznie, stanowiące zagrożenie dla zdrowia i życia chorego. Zaliczyć do nich można: złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrom*, NMS), ciężką neutropenię (bezwzględna liczba neutrofilów $< 1 \times 10^9/l$), leukopenię i agranulocytozę, reakcję anafilaktyczną (raportowano ją po dopuszczeniu paliperydonu do obrotu), hiperglikemię oraz objawy cukrzycy, kwasicę ketonową i śpiączkę cukrzycową, zaburzenia serca (m.in.: bradykardię, tachykardię, migotanie przedsionków, blok przedsionkowo-komorowy), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ang. *venous thromboembolism*, VTE), hipotonię ortostatyczną, jak również obrzęk naczyniowy.

Komentarz analityków AOTM

Spośród włączonych przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego 5 badań RCT porównujących paliperydon LAI z placebo, 4 były badaniami rejestracyjnymi dla palmitynianu paliperydonu (*Pandina 2010*, *Gopal 2010*, *Nasrallah 2010* oraz *Kramer 2010*) i ich wyniki dla analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeplion*, jako zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem paliperydonu. Dlatego też w powyższej Analizie Weryfikacyjnej nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych raportowanych w tych badaniach, a ograniczono się jedynie do opisu profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii na podstawie *ChPL Xeplion*.

W analizie klinicznej Wnioskodawca przedstawił również zdarzenia niepożądane zaobserwowane w badaniu *Hough 2010*. W większości pokrywały się one z działaniami niepożądanymi opisanymi w *ChPL Xeplion*. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane związane ze specyfiką choroby (tj. omamy, czy objawy schizofrenii), jak również inne tj. wirusowy nieżyt żołądkowo-jelitowy.

Paliperydon LAI vs rysperydon LAI

Do analizy bezpieczeństwa stosowania paliperydonu o przedłużonym działaniu vs rysperydonu LAI włączono 3 badania RCT, służące również do oceny jego skuteczności w tym porównaniu (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011* i *Pandina 2011*). W badaniach tych raportowano głównie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia (TEAEs). Do oceny profilu bezpieczeństwa w powyższych badaniach włączano wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił odpowiednio 53 tyg. oraz po 13 tyg. Ponadto włączono również doniesienie konferencyjne *Sliwa 2011a* (analiza *post-hoc* do badania *Pandina 2011*), gdzie przedstawiono ocenę bezpieczeństwa paliperydonu i rysperydonu w podgrupie chorych z niedawno zdiagnozowaną schizofrenią (w czasie nie dłuższym niż 5 lat do momentu rozpoczęcia badania). Ponadto, gdy było to możliwe wykonywano metaanalizy wyjściowych danych z poszczególnych badań. Poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych, raportowanych w tych badaniach.

Komentarz analityków AOTM:

Z uwagi na liczbę zdarzeń niepożądanych przedstawionych przez autorów analizy klinicznej w AWA szerzej opisano jedynie zdarzenia dla których stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami bądź też te, dla których różnica w częstości ich występowania pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 2% (według tej wartości granicznej opisano część zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *Pandina 2011*).

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI (przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie – podkreślone i wyboldowane, oraz wyniki, dla których różnica w częstości występowania pomiędzy grupami była co najmniej równa 2% chociaż w jednym z badań, raportujących dany punkt końcowy)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Paliperydon LAI	Rysperydon LAI			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
TEAEs*							
Jakiegokolwiek TEAEs	<i>Fleischhacker 2012</i>	289/379 (76,3%)	289/368 (78,5%)	0,97 (0,90; 1,05)	nd	1,02 (0,97; 1,08)	nd
	<i>Li 2011</i>	168/229 (73,4%)	167/223 (74,9%)	0,98 (0,88; 1,09)	nd		
	<i>Pandina 2011</i>	351/606 (57,9%)	321/608 (52,8%)	1,10 (0,99; 1,21)	nd		
Poważne TEAEs	<i>Fleischhacker 2012</i>	111/379 (29,3%)	80/368 (21,7%)	1,35 (1,05; 1,73)	14 (8; 78)	1,30 (1,05; 1,61)	35 (19; 200)
	<i>Li 2011</i>	3/229 (1,3%)	8/223 (3,6%)	0,37 (0,11; 1,25)	nd		

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Paliperidon LAI	Rysperydon LAI			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	<i>Pandina 2011</i>	41/606 (6,8%)	29/608 (4,8%)	1,42 (0,90; 2,24)	nd		
Poważne TEAEs związane z nawrotem	<i>Fleischhacker 2012</i>	95/379 (25,1%)	67/368 (18,2%)	<u>1,38 (1,04; 1,82)</u>	<u>15 (8; 106)</u>	nd	nd
TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi (hiperkinezja)	<i>Fleischhacker 2012</i>	23/379 (6,1%)	37/368 (10,1%)	<u>0,60 (0,37; 0,99)</u>	<u>26 (13; 11157)</u>	nd	nd
TEAEs związane z prolaktyną (brak menstruacji)	<i>Li 2011</i>	0/142 (0,0%)	3/129 (2,3%)	0,13 (0,01; 1,37)	nd	0,62 (0,20; 1,95)	nd
	<i>Pandina 2011</i>	4/245 (1,6%)	4/268 (1,5%)	1,09 (0,30; 3,95)	nd		
AEs występujące najczęściej w ChPL							
Bezsenność	<i>Fleischhacker 2012</i>	57/379 (15,0%)	55/368 (14,9%)	1,01 (0,72; 1,41)	nd	1,21 (0,97; 1,51);	nd
	<i>Li 2011</i>	41/229 (17,9%)	30/223 (13,4%)	1,33 (0,87; 2,05)	nd		
	<i>Pandina 2011</i>	57/606 (9,4%)	41/608 (6,7%)	1,39 (0,95; 2,05)	nd		
Senność	<i>Li 2011</i>	11/229 (4,8%)	6/223 (2,7%)	1,79 (0,70; 4,59)	nd	1,50 (0,95; 2,35)	nd
	<i>Pandina 2011</i>	34/606 (5,6%)	24/608 (3,9%)	1,42 (0,86; 2,36)	nd		
Lęk	<i>Fleischhacker 2012</i>	38/379 (10,0%)	55/368 (15,0%)	<u>0,67 (0,46; 0,99)</u>	<u>21 (11; 548)</u>	0,99 (0,49; 1,99)	nd
	<i>Li 2011</i>	10/229 (4,3%)	13/223 (5,8%)	0,75 (0,34; 1,64);	nd		
	<i>Pandina 2011</i>	26/606 (4,3%)	13/608 (2,1%)	<u>2,01 (1,05; 3,83)</u>	<u>47 (24; 570)</u>		
Akatzja	<i>Fleischhacker 2012</i>	18/379 (4,7%)	31/368 (8,3%)	<u>0,56 (0,32; 0,98)</u>	<u>28 (14; 803)</u>	<u>0,71 (0,53; 0,94)</u>	<u>40 (22; 200)</u>
	<i>Li 2011</i>	30/229 (13,1%)	44/223 (19,7%)	0,66 (0,43; 1,01)	nd		
	<i>Pandina 2011</i>	26/606 (4,3%)	28/608 (4,6%)	0,93 (0,56; 1,56)	nd		
Drżenie	<i>Li 2011</i>	24/229 (10,5%)	40/223 (17,9%)	<u>0,58 (0,37; 0,93)</u>	<u>14 (8; 97)</u>	0,81 (0,39; 1,69)	nd
	<i>Pandina 2011</i>	15/606 (2,5%)	12/608 (2,0%)	1,25 (0,60; 2,61)	nd		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	<i>Li 2011</i>	18/229 (7,8%)	13/223 (5,8%)	1,35 (0,69; 2,66)	nd	nd	nd
Zaparcia	<i>Li 2011</i>	17/229 (7,4%)	12/223 (5,3%)	1,54 (0,78; 3,07)	nd	0,62 (0,12; 3,20);	nd
	<i>Pandina 2011</i>	5/606 (0,8%)	19/608 (3,1%)	<u>0,26 (0,10; 0,68)</u>	<u>44 (25; 126)</u>		
Ból w miejscu iniekcji	<i>Li 2011</i>	6/229 (2,6%)	1/223 (0,4%)	5,84 (0,93; 36,81)	nd	<u>6,16 (2,61; 14,50)</u>	<u>28 (20; 46)</u>
	<i>Pandina 2011</i>	31/606 (5,1%)	5/608 (0,8%)	<u>6,22 (2,52; 15,42)</u>	<u>24 (16; 40)</u>		
Pogorszenie EPS w skali SAS (parkinsonizm)	<i>Fleischhacker 2012</i>	47/379 (12,4%)	53/368 (14,4%)	0,86 (0,60; 1,24)	nd	nd	nd
Inne AEs							
Pogorszenie lub nawrót schizofrenii	<i>Fleischhacker 2012</i>	45/379 (11,9%)	33/368 (9,0%)	1,32 (0,87; 2,02)	nd	1,16 (0,84; 1,60)	nd
	<i>Pandina 2011</i>	29/606 (4,8%)	30/608 (4,9%)	0,97 (0,59; 1,59)	nd		
Niepokój	<i>Li 2011</i>	16/229 (7,0%)	22/223 (9,8%)	0,71 (0,39; 1,30)	nd	nd	nd

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Paliperydon LAI	Rysperydon LAI			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Spowolnienie ruchowe	Li 2011	16/229 (7,0%)	9/223 (4,0%)	1,73 (0,80; 3,77)	nd	nd	nd
Sztwność mięśniowo-szkieletowa	Li 2011	10/229 (4,3%)	16/223 (7,1%)	0,61 (0,29; 1,29)	nd	nd	nd
Zaburzenia psychiatryczne	Fleischhacker 2012	53/379 (14,0%)	44/368 (12,0%)	1,17 (0,81; 1,70)	nd	1,27 (0,91; 1,78)	nd
	Pandina 2011	16/606 (2,6%)	9/608 (1,5%)	1,78 (0,81; 3,93)	nd		
Zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$	Li 2011	2/229 (1,0%)*	3/223 (3,0%)*	0,65 (0,13; 3,22)	nd	nd	nd
Zapalenie nosogardzieli	Fleischhacker 2012	16/379 (4,2%)	31/368 (8,4%)	0,50 (0,28; 0,89)	24 (13; 136)	0,64 (0,40; 1,02);	nd
	Pandina 2011	12/606 (2,0%)	12/608 (2,0%)	1,00 (0,46; 2,17)	nd		
Zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem	Li 2011	17/229 (7,4%)	12/223 (5,4%)	1,38 (0,69; 2,79)	nd	nd	nd
Zwiększenie stężenia prolaktyny (kobiety)	Fleischhacker 2012	68/161 (42,2%)	68/133 (51,1%)	0,83 (0,65; 1,06)	nd	nd	nd
Zwiększenie stężenia prolaktyny (mężczyźni)	Fleischhacker 2012	64/205 (31,2%)	115/219 (52,5%)	0,59 (0,47; 0,75)	5 (4; 9)	nd	nd

Komentarz analityków AOTM:

* TEAEs, są to zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania leczenia, tymczasem autorzy analizy klinicznej zdefiniowali ten skrót jako działania niepożądane obserwowane podczas leczenia, co jest niezgodne z danymi pierwotnymi z badań oraz przyjętymi definicjami działania oraz zdarzenia niepożądane i sugeruje związek zgłoszonych zdarzeń niepożądanych ze stosowanym lekiem, tym czasem w badaniach nie wskazano na obecność takiego powiązania.

** Przedstawione w tabeli odsetki były podane w badaniu Li 2011, nie zgadzają się one z obliczeniami odsetków wykonanymi na podstawie danych liczbowych również zawartymi w oryginalnym tekście tego artykułu. Można jedynie podejrzewać, że jest to spowodowane mniejszą liczebnością populacji dla której odsetki te zostały obliczone przez autorów badania.

Wyniki wszystkich badań wykazały zbliżoną częstość występowania TEAEs ogółem (niezależnie od ich rodzaju) w obu grupach. **Znamienną statystycznie przewagę paliperydonu nad rysperydonem LAI wykazano jedynie dla TEAEs związanego z objawami pozapiramidowymi (hiperkinetyzją).** Natomiast w przypadku poważnych TEAEs oraz poważnych TEAEs związanych z nawrotem choroby stwierdzono **większe ryzyko ich wystąpienia w grupie chorych przyjmujących paliperydon LAI względem chorych otrzymujących rysperydon LAI.** Wniosek ten dla poważnych TEAEs potwierdził również znamieny statystycznie wynik metaanalizy przeprowadzonej dla wyników badań Fleischhacker 2012, Li 2011 oraz Pandina 2011.

Spośród zdarzeń niepożądanych, zakwalifikowanych w ChPL Xeplion jako najczęściej występujące działania niepożądane paliperydonu, **mniejsze ryzyko wystąpienia w grupie stosującej paliperydon** stwierdzono we **wszystkich włączonych badaniach oraz metaanalizie dla akatyzi**, z czymże tylko wyniki badania Fleischhacker 2012 oraz metaanalizy były istotne statystycznie. W przypadku **łęku mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego dla paliperydonu względem rysperydonu LAI** stwierdzono w badaniach Fleischhacker 2012 oraz Li 2011. Jednakże tylko wyniki badania Fleischhacker 2012 osiągnęły znamienność statystyczną. Natomiast na podstawie wyników badania Pandina 2011 wykazano **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych stosujących paliperydon względem rysperydonu LAI.** Jednakże wynik metaanalizy powyższych trzech badań był nieistotny statystycznie.

Na podstawie badanie Pandina 2011 oraz doniesienia konferencyjnego Sliwa 2011a wykazano **statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji dla paliperydonu niż rysperydonu LAI (5,1% vs. 0,8%).**

U chorych otrzymujących palmitynian paliperydonu **stwierdzono natomiast istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia drżenia (10,5% vs. 17,9% - badanie Li 2011) oraz zaparcia (0,8% vs. 3,1% - badanie Pandina 2011).** Jednakże wyniki metaanaliz, przeprowadzonych dla tych punktów końcowych, były nieistotne statystycznie.

W przypadku **bezsensowności, sensowności i zakażeń górnych dróg oddechowych większy odsetek chorych z tymi zdarzeniami stwierdzono w grupie paliperydonu niżeli w grupie rysperydonu, jednak różnica ryzyk nie była znamienne statystycznie.**

Wśród innych zdarzeń niepożądanych **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko** jego wystąpienia **dla chorych przyjmujących paliperydon stwierdzono dla zapalenia nosogardzieli (4,2% vs. 8,4% - badanie Fleischhacker 2012) oraz zwiększenia się stężenia prolaktyny u mężczyzn (31,2% vs. 52,5% - badanie Fleischhacker 2012).** Również odsetek kobiet ze stwierdzonym zwiększeniem stężenia prolaktyny był mniejszy w grupie stosującej paliperydon (badanie Fleischhacker 2012), jednakże różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie. Należy zauważyć, iż w badaniu Li 2011 stwierdzono odwrotną zależność dla zwiększenia stężenia prolaktyny ogółem. Wykazano bowiem, iż wystąpiło ono u 7,4% chorych w grupie paliperydonu LAI względem 5,4% w grupie rysperydonu LAI. Różnica pomiędzy grupami była jednak nieistotna statystycznie. Również analiza średniego zwiększenia stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn niemal we wszystkich badaniach wykazała większą zmianę dla chorych przyjmujących wnioskowaną technologię względem rysperydonu LAI (za wyjątkiem średniego zwiększenia prolaktyny u mężczyzn z badania Fleischhacker 2012).

W przedłożonej analizie klinicznej przedstawiono także wyniki dla zdarzeń niepożądanych nieopisanych w powyższej tabeli, dla których różnica w odsetku występowania danego zdarzenia niepożądanego pomiędzy paliperydonem, a rysperydonem LAI była mniejsza od 2%, co sugeruje zbliżony profil bezpieczeństwa paliperydonu i rysperydonu LAI dla tych zdarzeń. Były to następujące punkty końcowe (podano: odsetek w grupie stosującej paliperydon vs. rysperydon LAI, oraz nazwę badania): poważne pogorszenie schizofrenii (2,5% vs. 2,1% - Pandida 2011), poważne zaburzenia psychiatryczne (2,1% vs. 1,2% - Pandida 2011), TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia (7,1% vs. 6,0% - Fleischhacker 2012; 3,5% vs. 4,5% - Lie 2011), poważne TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia (3,0% vs. 1,6% - Pandida 2011), ból głowy (9,0% vs. 10,9% - Fleischhacker 2012, 7,1% vs. 7,2% - Pandida 2011), pobudzenie (5,0% vs. 4,9% - Fleischhacker 2012; 2,0% vs. 1,5% - Pandida 2011), jakiegokolwiek zwiększenie masy ciała (6,3% vs. 7,9% - Fleischhacker 2012; 3,5% vs. 2,1% - Pandina 2011), zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ (14,5% vs. 15,4% - Fleischhacker 2012; 15,5% vs. 17,3% - Li 2011), reakcje w miejscu iniekcji: stwardnienie (0,9% vs. 0,0% - Li 2011) oraz opuchlizna (1,7% vs. 0,0% - Li 2011), pogorszenie objawów pozapiramidowych (EPS): w skali BARS (6,3% vs. 6,5% - Fleischhacker 2012) oraz w skali AIMS (4,0% vs. 3,3% - Fleischhacker 2012), TEAEs związane z metabolizmem glukozy (2,1% vs. 3,8% - Fleischhacker 2012; 0,5% vs. 0,8% - Pandina 2011), zwiększone stężenie glukozy we krwi (1,1% vs. 1,6% - Fleischhacker 2012; 0,4% vs. 0,9% - Li 2011), poszczególne TEAEs związane z metabolizmem glukozy (hiperglikemia: 0,8% vs. 1,1%; cukrzyca: 0,3% vs. 1,1%; cukromocz: 0,3% vs. 0,0%; ketonuria: 0,3% vs. 0,0%; ciała ketonowe w moczu: 0,3% vs. 0,0%; hipoglikemia: 0,0% vs. 0,3% - Fleischhacker 2012), TEAEs związane z prolaktyną (ogółem: 8,3% vs. 9,0%; mlekotok: 0,4% vs. 0,4%; hiperprolaktynemia: 0,4% vs. 2,2%; zespół braku miesiączki i mlekotoku: 0,0% vs. 0,8% - Li 2011; zaburzenia erekcji: 1,1% vs. 0,9% - Pandina 2011). Podsumowując powyższy akapit najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w grupie paliperydonu były: zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, ból głowy, TEAEs związane z prolaktyną ogółem, jakiegokolwiek zwiększenie masy ciała oraz pogorszenie objawów pozapiramidowych (w kolejności akatyzi oraz dyskinez późnych).

Ponadto w analizie klinicznej jako element oceny bezpieczeństwa stosowania paliperydonu względem rysperydonu LAI, na podstawie 3 włączonych RCT przedstawiono również odsetek chorych stosujących leki anty-EPS. Na podstawie analizy dostępnych danych, zebranych w trakcie badania stwierdzono, iż istotnie statystycznie mniej chorych w grupie paliperydonu przyjmuje te leki względem grupy otrzymującej rysperydon LAI (31,4% vs. 46,2% - badanie Li 2011). Jednakże przeciwny związek wykazano na podstawie danych z analizy *post-hoc* dla badania Pandina 2011 (publikacja Gopal 2011a), gdzie w grupie przyjmującej paliperydon LAI istotnie statystycznie więcej chorych przyjmowało leki anty-EPS niżeli w grupie rysperydonu LAI (26% vs. 20%). Stwierdzono również, że niezależnie od stosowanego leku odsetek chorych, przyjmujących leki anty-EPS, był mniejszy na końcu okresu obserwacji niżeli w jego trakcie.

We wszystkich badaniach opisano również **liczbę zgonów w każdej z grup, jednakże różnica pomiędzy nimi nie była zamienna statystycznie.** W badaniu Fleischhacker 2012 **zgony, które wystąpiły w obu grupach, zostały uznane za niezwiązane ze stosowanym lekiem, jedynie udławienie (które wystąpiło u chorego przyjmującego paliperydon), było rozważane jako mało prawdopodobnie związane z leczeniem.** Poza tym w badaniu Li 2011 raportowano również liczbę prób samobójczych, jednakże różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, przy czym w grupie stosującej paliperydon nie zgłoszono żadnej próby samobójczej.

Ponadto w analizie klinicznej opisano także zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, jednakże w żadnym z 3 włączonych badań, różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, a częstość występowania poszczególnych zdarzeń była zbliżona w obu grupach.

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Raportowano tu m.in.: tachykardię, przypadki niedokrwienia oraz zaburzenia rytmu serca. Nie stwierdzono powiązania występowania incydentów sercowo-naczyniowych ze stosowaną interwencją.

W badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* kontrolowano także zmiany parametrów laboratoryjnych, jednakże nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy paliperydonem a rysperydonem LAI.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI (przedstawiono wyniki dla zmiennych ciągłych, wynik istotny statystycznie – podkreślony i wyboldowany)

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Paliperydon LAI		Rysperydon LAI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Średnie zwiększenie masy ciała	<i>Fleischhacker 2012</i>	346	-0,2 (6,01)	338	0,8 (5,65)	-1,00 (-1,87; -0,13)	-0,18 (-0,72, 0,36)
	<i>Li 2011</i>	229	1,5 (3,10)	223	1,5 (3,24)	0,00 (-0,58; 0,58)	
	<i>Pandina 2011</i>	606	1,1 (3,36)	608	1,0 (3,14)	0,10 (-0,27; 0,47)	
Średnie zwiększenie prolaktyny u kobiet	<i>Fleischhacker 2012</i>	161	22,5 (45,89)	133	22,4 (68,65)	0,1 (-13,06; 13,26)	3,40 (-5,85; 12,65)
	<i>Pandina 2011</i>	245	21,8 (80,34)	268	15,6 (63,12)	6,2 (-6,25; 18,65)	
	<i>Li 2011</i>	120	37,7 (bd)	103	31,1 (bd)	6,6 (bd)	
Średnie zwiększenie prolaktyny u mężczyzn	<i>Fleischhacker 2012</i>	205	6,9 (16,73)	219	9,1 (14,46)	-2,2 (-5,17; 0,77)	0,43 (-5,03; 5,88)
	<i>Pandina 2011</i>	361	9,38 (27,80)	340	6,0 (26,18)	3,38 (-0,62; 7,38)	
	<i>Li 2011</i>	76	9,8 (bd)	80	8,2 (bd)	1,6 (bd)	

W przedłożonej analizie klinicznej przedstawiono również **średnie zwiększenie masy ciała**. Różnica dla tego punktu końcowego **osiągnęła istotność statystyczną tylko w badaniu *Fleischhacker 2012* (na korzyść paliperydonu)**. Natomiast wyniki pozostałych badań – *Li 2011* oraz *Pandina 2011*, jak również wyniki metaanalizy były nieistotne statystycznie. Również wynik zawarte w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a* nie wykazały istotności statystycznej, stwierdzono w nim bowiem jednakowy przyrost masy ciała w obu ramionach badania. W poniższej tabeli przedstawiono inne zdarzenia niepożądane opisane w doniesieniu konferencyjnym *Sliwa 2011a*.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania paliperydon LAI vs. rysperydon LAI zgodnie z analizą *post-hoc* na podstawie doniesienia konferencyjnego *Sliwa 2011a* (wyniki istotne statystycznie są podkreślone i wyboldowane)

Punkt końcowy	n/N (%) /N, Średnia (SD)		RR (95% CI)/ MD (95% CI)	NNT (95% CI)
	Paliperydon LAI	Rysperydon LAI		
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	1/134 (0,8%)	3/142 (2,1%)	0,35 (0,05; 2,43);	nd
Bezsensowność	8/134 (6,0%)	9/142 (6,3%)	0,94 (0,39; 2,30)	nd
Ból głowy	9/134 (6,7%)	10/142 (7,0%)	0,95 (0,41; 2,22)	nd
Senność	5/134 (3,7%)	8/142 (5,6%)	0,66 (0,23; 1,88);	nd
Lęk	7/184 (5,2%)	2/142 (1,4%)	3,71 (0,89; 15,54)	nd
Pogorszenie lub nawrót schizofrenii	3/134 (2,2%)	9/142 (6,3%)	0,35 (0,10; 1,18)	nd
Ból w miejscu iniekcji	7/134 (5,2%)	1/142 (0,7%)	7,42 (1,21; 45,93);	23 (11; 142)
Średnie zwiększenie stężenia prolaktyny	N=134, 7,8 (61,35)	N=142, 14,2 (63,16)	-6,4 (-21,10; 8,30)	nd

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję, nie odnaleziono nowych dokumentów, mówiących o bezpieczeństwie stosowania leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), nieprzedstawionych w przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej.

W wyniku przeszukania strony internetowej EMA, odnaleziono jedynie informacje o działaniach niepożądanych wnioskowanej technologii, opisanych w ChPL Xeplion. Zostały one przedstawione w podrozdziale 3.3.3. niniejszej analizy. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono dane aktualne na czerwiec 2013 r., które dotyczą 1516 indywidualnych przypadków działań niepożądanych, które wystąpiły u chorych leczonych paliperydonem (nie podano czy chodziło o lek w postaci doustnej czy domięśniowej). Najczęściej raportowano: zaburzenia psychiatryczne (22,5%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (15,6%), zaburzenia układu nerwowego (16,2%) [Źródło: <http://www.ema.europa.eu/>; *EudraVigilance 2013*].

W wyniku przeglądu strony *Food and Drug Administration* odnaleziono jedynie trzy dokumenty, mówiące o zmianach w ChPL, dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliperydonu, zatwierdzonych przez FDA. Wszystkie informacje zawarte w tych dokumentach są przedstawione w aktualnej *ChPL Xeplion*

[Źródło: FDA 2012].

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Xeplion nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 30.07.2013)

W opublikowanym w 2012 r. 32 numerze czasopisma *La Revue Prescrire* (wersja francuskojęzyczna) w opinii autorów artykułu brak jest wystarczających dowodów, na podstawie których Xeplion mógłby być zalecony do stosowania jako lek pierwszego wyboru w schizofrenii. Stwierdzono, iż jego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania są co najwyżej porównywalne z rysperydonem LAI. Nadmieniono również, że w dostępnych badaniach H2H, działania niepożądane w przypadku paliperydonu i.m. były na ogół podobne do tych pojawiających się u chorych stosujących rysperydon LAI, za wyjątkiem m.in. reakcji w miejscu podania. Występowały one bowiem częściej w grupie chorych stosujących paliperydon [Źródło: *Prescrire 2012*].

W odnalezionych dodatkowych danych do profilu bezpieczeństwa, nie stwierdzono nowej informacji, które nie byłyby opisane w ChPL Xeplion, jak również w poprzednim podrozdziale.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego autorzy analizy klinicznej, złożonej przez Wnioskodawcę, włączyli następujące badanie pierwotne oraz opracowania wtórne:

- **PP vs. PLC:** 5 RCT: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010* (były to badania wysokiej jakości, ocenione na 5 pkt w skali Jadad);
- **PP vs. RIS-LAI:** 3 RCT: *Fleischhacker 2012, Pandina 2011, Li 2011* (gdzie 2 pierwsze badania były ocenione jako badania wysokiej jakości – 5 pkt w skali Jadad, natomiast ostatnie jest badaniem średniej jakości – 3 pkt w skali Jadad);
- **opracowania wtórne:** 10 przeglądów literatury: *Koola 2012, Nussbaum 2012, Newton 2012, Leucht 2012, De Hert 2012, Carter 2012, Olivares 2011, Citrome 2010, Fleischhacker 2009*;
- **badania dodatkowe:** *Gopal 2011* (opisujące wyniki fazy dodatkowej do badania *Hough 2010*); *Kozma 2011* i *Sliwa 2012* (analiza *post-hoc* do badania *Hough 2010*); *Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a, Sliwa 2011* (analiza *post-hoc* do badania *Pandina 2010*); *Gopal 2011a* (analiza *post-hoc* do badania *Pandina 2011*).

W analizie klinicznej przedstawiono również poszerzoną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palmitynianu paliperydonu. Przedstawiono w niej wyniki następujących badań: RCT porównującego dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (mięsień pośladkowy vs naramienny) – *Hough 2009*, badanie bez grupy kontrolnej oceniające paliperydon w maksymalnej dawce, bądź w dawkowaniu dopasowanym indywidualnie – *Coppola 2012*, jak również dane z fazy poprzedzającej randomizację i podwójne zaślepienie pochodzące z badania *Hough 2010*. Autorzy analizy klinicznej przedstawili dane zawarte w dwóch doniesieniach klinicznych: *Sliwa 2011a* i *Sliwa 2012a*, przedstawiających dodatkowe wyniki do badań odpowiednio *Pandina 2011* i *Hough 2010*. W czasie wyszukiwania nie odnaleziono natomiast badań opisujących efektywność praktyczną leku.

Do najistotniejszych ograniczeń analizy klinicznej złożonej przez Wnioskodawcę należy zaliczyć:

- dla badań porównujących **PP vs. PLC**: w 4 badaniach, chorzy otrzymywali stałe ustalone z góry dawki (a wyniki były głównie raportowane dla każdej dawki oddzielnie), co nie odzwierciedla praktyki klinicznej, w której zgodnie z *ChPL Xeplion* dawka może być dostosowywana w zależności od odpowiedzi chorego na stosowane leczenie. Jedynie w badaniu *Hough 2010* palmitynian paliperydonu stosowany był w dawce indywidualnie dostosowanej do stanu pacjenta. Różnica ta była źródłem istotnej heterogeniczności, dlatego też badania *Hough 2010*, nie było włączane do większości przeprowadzonych metaanaliz (z wyjątkiem oceny jakichkolwiek i poważnych działań niepożądanych). Innym czynnikiem wpływającym na heterogeniczność pozostałych badań były różnice w długości okresu obserwacji w metaanalizowanych badaniach;
- dla badań porównujących **PP vs. RIS-LAI**: stwierdzono istotną heterogeniczność metaanalizowanych badań dotyczącą znaczącej różnicy w jakości badań – badanie *Li 2011* jest badaniem otwartym, natomiast 2 pozostałe RCT są badaniami podwójnie zaślepienymi. Ponadto stwierdzono różnicę w okresie obserwacji pomiędzy badaniem *Fleischhacker 2012* a badaniami *Li 2011* oraz *Pandina 2011* oraz w liczebności populacji włączonych do poszczególnych badań. Ponadto we włączonych badaniach paliperydon LAI podawano w różnych dawkach, natomiast wyniki dla tej grupy były podawane łącznie, niezależnie od przyjmowanej dawki, co niewątpliwie mogło wpływać na uzyskane wyniki i być przyczyną obserwowanych różnic w wynikach dla jednego punktu końcowego pomiędzy badaniami. Wymienione powyżej czynniki ograniczają wiarygodność wyników przeprowadzonych metaanaliz;
- włączone opracowania wtórne zostały opisane przez autorów analizy klinicznej jako przeglądy systematyczne, tym czasem a publikacjach oryginalnych część z nich była opisana jako przeglądy literatury, co ma negatywny wpływ na wiarygodność i możliwość odniesienia wniosków przedstawionych w tych przeglądach na ogólną populację. Jednakże należy zauważyć, iż wnioski wynikające z analizy tych publikacji pokrywają się z wynikami, badań pierwotnych przedstawionych w analizie klinicznej;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa dane dotyczące pojedynczych zdarzeń niepożądanych w większości badań były przedstawione na wykresach, w związku z czym ich wiarygodność jest niepewna (z uwagi na ryzyko niedokładnego oszacowania odsetka chorych, przy odczytywaniu jego wartości z wykresu);
- dodatkowe badania włączone do poszerzonej oceny palmitynianu paliperydonu były badaniami niskiej jakości i w większości nie były badaniami porównawczymi, co również zmniejsza jakość danych dotyczących skuteczności.

Poniżej opisano jedynie wnioski końcowe wynikające z porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa palmitynianu paliperydonu względem rysperydonu LAI. Wnioskodawca w przedłożonej analizie efektywności klinicznej przedstawił również porównanie wnioskowanej technologii z placebo, a włączone do analizy badania były jednocześnie badaniami rejestracyjnymi. W porównaniu paliperydonu LAI względem placebo, wnioskowana technologia wykazała się większą skutecznością oraz dobrym profilem bezpieczeństwa (gdzie wszystkie zdarzenia niepożądane obserwowane we włączonych badaniach zostały opisane w aktualnej *ChPL Xeplion*).

Ocena skuteczności

Analiza skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (**zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS**) dla badań *Li 2011* i *Pandina 2011* **wykazała nie gorszą skuteczność** (*non-inferiority*) wnioskowanej technologii względem rysperydonu LAI. Natomiast w przypadku badania *Fleischhacker 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 nie osiągnięciem 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**. Badano również zmianę wyniku w poszczególnych podskalach i domenach skali PANSS. Większość z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, poza różnicą w podskali oceniającej pozytywne objawy schizofrenii, dla której różnica pomiędzy ramionami badania wyniosła: **MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14), wykazując istotnie mniejsze zmniejszenie się wyniku dla paliperydonu niż rysperydonu LAI**.

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 grupami były głównie nieistotne statystycznie. Także

metaanalizy nie wykazywały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy paliperydonem 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.

Ocena bezpieczeństwa

Z analizy bezpieczeństwa wykonanej przez Wnioskodawcę wynika, że większość z występujących zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących paliperydon jest tymi samymi zdarzeniami, które występują w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeplion*.

W przypadku porównania bezpieczeństwa stosowania paliperydonu 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 paliperydonem o przedłużonym działaniu, a rysperydonem LAI. W przypadku, gdy dla tego samego punktu końcowego poszczególne badania wykazały przeciwne wyniki to przewagę paliperydonu/rysperydonu LAI wykazywano gdy zdarzenie to występowało rzadziej dla danej interwencji w co najmniej dwóch z 3 badań, natomiast gdy dane zdarzenie niepożądane było raportowane tylko w 2 RCT to zostało ono przedstawione w obu grupach (zarówno dla przewagi paliperydonu i rysperydonu LAI).

Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie chorych stosujących paliperydon LAI (przewaga paliperydonu):

- jakiegokolwiek TEAEs (2 z 3 RCT);
- TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi – hiperkinezja (1 z 1 RCT);
- 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 (2 z 3 RCT);
- akatyzię (3 z 3 RCT);
- drżenie (1 z 2 RCT);
- zaparcia (1 z 2 RCT);
- pogorszenie EPS w skali SAS – parkinsonizm (1 z 1 RCT);
- niepokój (1 z 1 RCT);
- sztywność mięśniowo-szkieletowa (1 z 1 RCT);
- zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ (1 z 1 RCT);
- zapalenie nosogardzieli (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść rysperydonu LAI);
- zwiększenie stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn (po 1 z 1 RCT).

Zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie chorych stosujących paliperydon LAI (przewaga rysperydonu LAI):

- poważnych TEAEs (2 z 3 RCT);
- poważne TEAEs związane z nawrotem (1 z 1 RCT);
- bezsenność (3 z 3 RCT);
- senność (2 z 2 RCT);
- drżenie (1 z 2 RCT);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (1 z 1 RCT);
- zaparcia (1 z 2 RCT);
- ból w miejscu iniekcji (2 z 2 RCT);
- pogorszenie lub nawrót schizofrenii (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść paliperydonu LAI);
- spowolnienie ruchowe (1 z 1 RCT);
- zaburzenia psychiatryczne (2 z 2 RCT);
- zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem (1 z 1 RCT) – również w wartościach bezwzględnych dla średniego zwiększenia stężenia prolaktyny rysperydon wykazywał przewagę nad paliperydonem.

Innymi najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, raportowanymi u chorych przyjmujących paliperydon LAI (dla których różnica pomiędzy grupą paliperydonu 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 akatyzya oraz dyskinezy 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.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy ekonomicznej przeprowadzili przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono 5 pełnotekstowych analiz ekonomicznych (Edwards 2012, Einarson 2012, Einarson 2012a, Furiak 2011, Mehnert 2012), w których porównywano stosowanie paliperydonu w postaci długo działających iniekcji domięśniowych z alternatywnymi technologiami specyficznymi dla danego kraju. W ramach wyszukiwania wnioskodawcy, odnaleziono także 11 doniesień konferencyjnych, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

We wszystkich badaniach zastosowano technikę CUA lub CEA. Wnioski wypływające z przeważającej większości opisanych publikacji wskazują, iż stosowanie PP-LAI w leczeniu chorych ze schizofrenią jest strategią generującą mniejsze koszty oraz lepsze efekty – strategią dominującą, zarówno w perspektywie krótkoterminowej (analizy z 1-rocznym horyzontem), jak i dłuższej (5 letni horyzont analiz).

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																						
Edwards 2012	USA Populacja: pacjenci niestosujący się do zaleceń lekarskich tzw. „revolving door”	I. paliperydon-LAI (PP-LAI) II. doustne atypowe środki antypsychotyczne (najczęściej przepisywane przez lekarzy: aripiprazol, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, zyprazydon)	Analiza kosztów-efektywności. Perspektywa płatnika za usługi zdrowotne Horyzont czasowy: 1 rok	Stosowanie PP-LAI w leczeniu schizofrenii wiąże się z ograniczeniem częstości nawrotów i związanym i z tym oszczędnościami. PP-LAI pozostaje strategią generującą oszczędności ze strony płatnika w przypadku gdy <i>adherence</i> (stosowanie się do zaleceń lekarskich) dla doustnych środków antypsychotycznych wynosi poniżej 44,9%. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wyniki</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Efektywność i użyteczność</td> <td>Dni w stanie nawrotu choroby:</td> <td>8,7</td> <td>17,8</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów z nawrotem:</td> <td>45,9%</td> <td>92,7%</td> </tr> <tr> <td>Liczba nawrotów/pacjenta:</td> <td>1,07</td> <td>2,16</td> </tr> <tr> <td>Koszty (\$)</td> <td>-</td> <td>20 995</td> <td>22 481</td> </tr> <tr> <td>ICERs</td> <td colspan="3">I vs II: terapia dominująca</td> </tr> </tbody> </table>		Wyniki	I	II	Efektywność i użyteczność	Dni w stanie nawrotu choroby:	8,7	17,8	% pacjentów z nawrotem:	45,9%	92,7%	Liczba nawrotów/pacjenta:	1,07	2,16	Koszty (\$)	-	20 995	22 481	ICERs	I vs II: terapia dominująca		
	Wyniki	I	II																							
Efektywność i użyteczność	Dni w stanie nawrotu choroby:	8,7	17,8																							
	% pacjentów z nawrotem:	45,9%	92,7%																							
	Liczba nawrotów/pacjenta:	1,07	2,16																							
Koszty (\$)	-	20 995	22 481																							
ICERs	I vs II: terapia dominująca																									
Einarson 2012	Grecja Populacja: pacjenci z częstymi nawrotami choroby, związanymi z tym licznymi hospitalizacjami, niestosujący się do zaleceń dotyczących schematu przyjmowania	I. paliperydon-LAI (PP-LAI) II. rysperydon-LAI (RIS-LAI)	Analiza efektywności-kosztów oraz efektywności stosowanych terapii i bezpośrednich kosztów związanych z ich stosowaniem. Perspektywa płatnika publicznego. Horyzont	Terapia PP-LAI jest strategią tańszą i charakteryzującą się lepszą efektywnością (dominującą) w porównaniu do RIS-LAI. Jej stosowanie doprowadzi do oszczędności ze strony systemu opieki zdrowotnej. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wyniki</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Efektywność i użyteczność</td> <td>QALY:</td> <td>0,840</td> <td>0,815</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie stabilnej choroby:</td> <td>325</td> <td>318,6</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie zaostrzenia choroby:</td> <td>39</td> <td>45,4</td> </tr> </tbody> </table>		Wyniki	I	II	Efektywność i użyteczność	QALY:	0,840	0,815	Dni w stanie stabilnej choroby:	325	318,6	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	39	45,4								
	Wyniki	I	II																							
Efektywność i użyteczność	QALY:	0,840	0,815																							
	Dni w stanie stabilnej choroby:	325	318,6																							
	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	39	45,4																							

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																												
	środków przeciwpsychotycznych.		czasowy: 1 rok.	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:</td> <td>0,15</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Średnia liczba hospitalizacji:</td> <td>0,28</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>Koszty (€)</td> <td></td> <td>3 529</td> <td>3 695</td> </tr> <tr> <td>ICERs</td> <td colspan="3">I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</td> </tr> </table>		Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:	0,15	0,17		Średnia liczba hospitalizacji:	0,28	0,33	Koszty (€)		3 529	3 695	ICERs	I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)														
	Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:	0,15	0,17																													
	Średnia liczba hospitalizacji:	0,28	0,33																													
Koszty (€)		3 529	3 695																													
ICERs	I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)																															
<i>Einarson 2012a</i>	Norwegia Populacja: pacjenci z częstymi nawrotami choroby, związanymi z tym licznymi hospitalizacjami, niestosujący się do zaleceń dotyczących schematu przyjmowania środków przeciwpsychotycznych.	I. paliperydon-LAI (PP-LAI) II. olanzapina-LAI (OLZ-LAI)	Analiza efektywności-kosztów oraz efektywności stosowanych terapii i bezpośrednich kosztów związanych z ich stosowaniem. Analiza wpływu na budżet Horyzont czasowy: 1 rok Perspektywa płatnika publicznego.	<p>Terapia PP-LAI jest strategią tańszą i charakteryzującą się lepszą efektywnością (dominującą) w porównaniu do OLZ-LAI. Jej stosowanie doprowadzi do oszczędności ze strony systemu opieki zdrowotnej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wyniki</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Efektywność i użyteczność</td> <td>QALY:</td> <td>0,845</td> <td>0,844</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie remisji:</td> <td>330,1</td> <td>326,8</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie zaostrzenia choroby:</td> <td>33,9</td> <td>37,2</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów wymagających wizyt na oddz. ratunkowym:</td> <td>12%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>% pacjentów wymagających hospitalizacji:</td> <td>25%</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>Koszty (NOK)</td> <td></td> <td>151 336</td> <td>174 351</td> </tr> <tr> <td>ICERs</td> <td colspan="3">I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</td> </tr> </tbody> </table>		Wyniki	I	II	Efektywność i użyteczność	QALY:	0,845	0,844	Dni w stanie remisji:	330,1	326,8	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	33,9	37,2	% pacjentów wymagających wizyt na oddz. ratunkowym:	12%	14%	% pacjentów wymagających hospitalizacji:	25%	27%	Koszty (NOK)		151 336	174 351	ICERs	I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)		
	Wyniki	I	II																													
Efektywność i użyteczność	QALY:	0,845	0,844																													
	Dni w stanie remisji:	330,1	326,8																													
	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	33,9	37,2																													
	% pacjentów wymagających wizyt na oddz. ratunkowym:	12%	14%																													
	% pacjentów wymagających hospitalizacji:	25%	27%																													
Koszty (NOK)		151 336	174 351																													
ICERs	I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)																															
<i>Furiak 2011</i>	USA Populacja: pacjenci niestosujący lub częściowo stosujący się do zaleceń dotyczących schematu przyjmowania doustnych środków przeciwpsychotycznych	I. olanzapina-LAI II. rysperydon-LAI III. paliperydon-LAI IV. haloperidol-LAI V. olanzapina (forma doustna)	Analiza efektywności-kosztów oraz efektywności stosowanych terapii i bezpośrednich kosztów związanych z ich stosowaniem. Horyzont czasowy: 1 rok. Perspektywa płatnika publicznego.	<p>Terapia olanzapiną-LAI charakteryzuje się lepszą efektywnością i jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu do doustnej formy olanzapiny oraz rysperydonu, paliperydonu i haloperidolu w postaci długo działających iniekcji domięśniowych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> <th>IV</th> <th>V</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Użyteczność (QALY)</td> <td>0,711</td> <td>0,667</td> <td>0,667</td> <td>0,648</td> <td>0,677</td> </tr> <tr> <td>Koszty (\$)</td> <td>14 063</td> <td>15 207</td> <td>16 190</td> <td>16 675</td> <td>13 151</td> </tr> <tr> <td colspan="6">ICERs I vs II, III, IV: terapia dominująca; I vs V: 26 824 \$/QALY</td> </tr> </tbody> </table>		I	II	III	IV	V	Użyteczność (QALY)	0,711	0,667	0,667	0,648	0,677	Koszty (\$)	14 063	15 207	16 190	16 675	13 151	ICERs I vs II, III, IV: terapia dominująca; I vs V: 26 824 \$/QALY									
	I	II	III	IV	V																											
Użyteczność (QALY)	0,711	0,667	0,667	0,648	0,677																											
Koszty (\$)	14 063	15 207	16 190	16 675	13 151																											
ICERs I vs II, III, IV: terapia dominująca; I vs V: 26 824 \$/QALY																																
<i>Mehnert 2012</i>	Szwecja Populacja: Pacjenci z co najmniej dwoma epizodami nawrotu choroby.	I. paliperydon-LAI (PP-LAI) II. rysperydon-LAI (RIS-LAI) III. olanzapina-LAI (OLZ-LAI)	Analiza kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności. Horyzont czasowy: 5 lat. Perspektywa: system ochrony zdrowia	<p>Terapia PP-LAI jest strategią tańszą i charakteryzującą się lepszą efektywnością (dominującą) w porównaniu do RIS-LAI oraz OLZ-LAI. Jej stosowanie doprowadzi do oszczędności ze strony systemu opieki zdrowotnej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Miara wyników:</th> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Efektywność i użyteczność</td> <td>QALY:</td> <td>3,92</td> <td>3,84</td> <td>3,76</td> </tr> <tr> <td>Liczba nawrotów:</td> <td>1,37</td> <td>1,41</td> <td>1,76</td> </tr> <tr> <td>Koszty (SEK)</td> <td></td> <td>858 830</td> <td>878 461</td> <td>911 556</td> </tr> <tr> <td>ICERs</td> <td colspan="4">I vs II oraz vs III: terapia dominująca (CUA i CEA)</td> </tr> </tbody> </table>		Miara wyników:	I	II	III	Efektywność i użyteczność	QALY:	3,92	3,84	3,76	Liczba nawrotów:	1,37	1,41	1,76	Koszty (SEK)		858 830	878 461	911 556	ICERs	I vs II oraz vs III: terapia dominująca (CUA i CEA)							
	Miara wyników:	I	II	III																												
Efektywność i użyteczność	QALY:	3,92	3,84	3,76																												
	Liczba nawrotów:	1,37	1,41	1,76																												
Koszty (SEK)		858 830	878 461	911 556																												
ICERs	I vs II oraz vs III: terapia dominująca (CUA i CEA)																															

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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

Technika analityczna

Porównywane interwencje

- Xeplion (palmitynian paliperydonu) w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu, dawka 50, 75, 100 i 150 mg;

Perspektywa

Horyzont czasowy

1 rok.

Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Koszty

Model

Analizę ekonomiczną paliperydonu wykonano w oparciu o prosty model minimalizacji kosztów, przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2007. [redacted]

Założenia:

[Redacted text]

Tabela 22. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE DOTYCZY	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	-

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [redacted].

[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
		+	[redacted]		+	[redacted]	
			[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeplion

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]



4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeanalizował wpływ następujących parametrów na wyniki analizy ekonomicznej: wysokość marży hurtowej, podstawę limitu, poziom refundacji, koszt podania leku (patrz tabele poniżej).



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



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

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

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy ocena prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeplion (paliperydon) w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę,

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, dodatkowo przedstawiono oszacowania z perspektywy pacjenta z uwagi na współpłacenie

[Redacted]

chorych za leki

Horyzont czasowy w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego umieszczenia paliperydonu w wykazie leków refundowanych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

dorośli pacjenci ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy analizy to 3 lata
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Zgodne z obowiązującym obwieszczeniem na czas składania wniosku o objęcie refundacją
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	■	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy: wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, których zastosowanie wygeneruje oszczędności publiczne w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Xeplion w ramach wykazu leków refundowanych.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Xeplion, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych agencji oceny technologii medycznych i instytucji oraz towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 6 lat (2008-2013).

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne, wszystkie oparte na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. Wytyczne poświęcone były wskazaniu leczenia schizofrenii.

Rekomendacja *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) podkreśla, że istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem palmitynianu paliperydonu w leczeniu schizofrenii. Jednocześnie zaznacza, że brak jest dowodów wskazujących na przewagę palmitynianu paliperydonu (iniekcja) nad paliperydonem (droga doustna) oraz że wydają się, iż palmitynian paliperydonu jest równie skuteczny, jak rysperydon LAI.

Pozostałe rekomendacje, szkocka (SIGN) z 2013 r. i kanadyjska (CADTH) z 2011 r. wyłącznie wymieniają palmitynian paliperydonu, jako dostępną opcję terapeutyczną.

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
SIGN, Szkocja, 2013	Leczenie schizofrenii.	Przegląd systematyczny baz danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cinahl, PsycINFO i The Cochrane L brary.	Wytyczne podkreślają, że palmitynian paliperydonu jest akceptowaną opcją terapeutyczną w Szkockim NHS, we wskazaniu: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem; u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji).
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), federacja światowa, 2013	2 część aktualizacji wytycznych na temat leczenie biologicznego schizofrenii. Przedmiotem aktualizacji było: długoterminowe leczenie schizofrenii i korzystanie ze środków przeciwpsychotycznych.	Przegląd systematyczny baz danych: The Cochrane L brary, MEDLINE (PubMed).	<ul style="list-style-type: none"> Istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem palmitynianu paliperydonu w leczeniu schizofrenii. Nie ma dowodów świadczących o wyższej skuteczności palmitynianu paliperydonu do iniekcji w porównaniu z paliperydonem podawanym drogą doustną. Palmitynian paliperydonu wydaje się być równie skuteczny, jak rysperydon LAI. <p>Wszystkie rekomendacje posiadały ocenę (A1), gdzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> kategoria dowodów A oznacza: dowody z badań z grupą kontrolną w oparciu o dwa lub więcej podwójnie zaślepienie badania z randomizacją ze schematem równoległym, w których wykazano przewagę terapii nad placebo. Kategoria ta obejmuje również dowody z jednego lub więcej badań z randomizacją wskazującą na wyższą lub równą skuteczność terapii w stosunku do komparatora. Badanie takie powinno zawierać trzecie ramię, w którym osobom podaje się placebo lub może być to dobrze przeprowadzone badanie typu non-inferiority. W przypadku, gdy istnieją dowody wskazujące na brak przewagi terapii nad placebo lub gorszy efekt terapii niż w przypadku stosowania komparatora, wówczas stosunek negatywnego badania do pozytywnego musi wynosić 1:2 lub musi istnieć metaanaliza zawierająca wszystkie dostępne badania potwierdzająca przewagę nad placebo i nie gorszy efekt niż komparator. Badania muszą spełniać uznawane standardy metodologiczne, a decyzja podejmowana jest na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego. stopień rekomendacji: kategoria dowodów A oraz odpowiedni stosunek korzyści do ryzyka.
CADTH, Kanada,	Atypowe leki przeciwpsychotyczne:	Przegląd systematyczny baz	Rekomendacje CADTH wymieniają palmitynian paliperydonu, jako atypowy lek przeciwpsychotyczny dostępny w Kanadzie

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
2011	strategia leczenia młodzieży i dorosłych ze schizofrenią poprzez leczenie łączone i wysokodawkowe.	danych: MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID), PsycINFO, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL (EBSCO) MEDLINE (PubMed).	i USA.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: walijską (AWMSG) z 2012 roku, francuską (HAS) z 2012 roku, szkocką (SMC) z 2011 roku i australijską (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 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 (CADTH) z 2011 r. Rekomendacja HAS dotyczy wskazania: u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, 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* (GMMMG). Obie rekomendacje były negatywne. Uzasadnieniem tej decyzji był brak pewności, co do skuteczności produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii oraz zbyt wysokie koszty tego produktu.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC (Nowa Zelandia), 2012	Invega Sustenna (palmitynian paliperydonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 25 mg – 150 mg	Zalecenia: pozytywna z ograniczeniami (wskazanie: schizofrenia) Uzasadnienie: PTAC uznał, że palmitynian paliperydonu może zostać wpisany do Wykazu Farmaceutycznego jedynie pod warunkiem, że będzie tak samo lub mniej kosztowny niż rysperydon LAI. Komentarz analityka: W 2010 r. podkomitet PTAC ds. zdrowia psychicznego wydał pozytywną rekomendację dla palmitynianu paliperydonu, nadając jednocześnie rekomendacji niski priorytet.
AWMSG (Walia), 2012	Xeplion (palmitynian paliperydonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	Zalecenia: pozytywna rekomendacja (wskazanie: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem; u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji). Uzasadnienie: rekomendację wydano w oparciu o Raport Ewaluacyjny AWMSG, rada nr. 2512; wstępną rekomendację i odpowiedź wnioskodawcy na rekomendację; opinie ekspertów oraz pacjentów lub ich opiekunów. Komentarz analityka: Produkt leczniczy Xeplion po raz pierwszy był przedmiotem oceny w 2011 r. AWMSG wystawiło wówczas rekomendację negatywną ze względu na nieudowodnioną efektywność kosztową.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2012	Xeplion (palmitynian paliperydonu) zawiesina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<p>Zalecenia: pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem).</p> <p>Uzasadnienie: Wykazano wyższą skuteczność Xeplionu w stosunku do placebo w zapobieganiu nawrotom schizofrenii u ustabilizowanych pacjentów oraz nie gorszą skuteczność Xeplionu w porównaniu do Risperdal Consta (rysperydon LAI), w symptomatycznej kontroli schizofrenii. Rzeczywista korzyść stosowania produktu leczniczego Xeplion w danym wskazaniu jest istotna.</p> <p>Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji).</p> <p>Uzasadnienie: Przy obecnym stanie wiedzy rzeczywiste korzyści stosowania produktu leczniczego Xeplion, bez wcześniejszej stabilizacji pacjenta za pomocą terapii doustnej, są niewystarczające. Ograniczeniami, co do stosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu u pacjentów wcześniej nieustabilizowanych są: brak możliwości elastycznego dostosowywania dawki oraz możliwy brak tolerancji danego leku. Ze względu na nieprecyzyjne sformułowania użyte we wskazaniu, jak: „wcześniejsza reakcja”, „objawy łagodne do umiarkowanych”, „wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji” utrudnione jest określenie populacji pacjentów, którzy mogą skorzystać z terapii produktem leczniczym Xeplion.</p>
SMC (Szkocja), 2011	Xeplion (palmitynian paliperydonu) zawiesina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<p>Zalecenia: pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem; u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.)</p> <p>Uzasadnienie: Xeplion wykazał nie gorszą skuteczność, niż inny atypowy środek przeciwpsychotyczny do iniekcji, w kontroli objawów schizofrenii przez okres 3 miesięcy. Był również bardziej skuteczny w zapobieganiu nawrotowi schizofrenii niż placebo.</p> <p>Komentarz analityka: Podczas pierwszej oceny produktu leczniczego Xeplion w czerwcu 2011 r. SMC wydało negatywną rekomendację refundacyjną ze względu na brak odpowiednich dowodów klinicznych i ekonomicznych przemawiających na korzyść leku.</p>
CADTH (Kanada), 2011	Invega Sustenna (palmitynian paliperydonu).	<p>Zalecenia: negatywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: schizofrenia)</p> <p>Uzasadnienie: Podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją, wykazało że palmitynian paliperydonu jest nie gorszy w obniżaniu wyników skali PANSS, w porównaniu do rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (LAI). Koszt dawki palmitynianu paliperydonu jest większy niż koszt odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.</p>
PBAC (Australia), 2010	Invega Sustenna (palmitynian paliperydonu) zawiesina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<p>Zalecenia: pozytywna rekomendacja refundacyjna (wskazanie: schizofrenia)</p> <p>Uzasadnienie: Dwa podwójnie zaślepienie badania z randomizacją nie wykazały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy palmitynianem paliperydonu, a rysperydonem LAI w obniżaniu wyników skali PANSS. Rekomendacja wydano w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 42. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Xeplionu w leczeniu schizofrenii

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Szkocja	SIGN, 2013	+			-
	Federacja światowa	WFSBP, 2013	+			-
	Kanadyjska	CADTH, 2011	+			-
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PTAC, 2012		+		Pozytywna rekomendacja refundacyjna w przypadku takiego samego lub mniejszego kosztu palmitynianu paliperydonu, jak rysperydon LAI.
	Walia	AWMSG, 2012	+			-
	Francja	HAS, 2012	+			Dotyczy wskazania: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.
	Francja	HAS, 2012			-	Dotyczy wskazania: u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.
	Szkocja	SMC, 2011	+			-
	Kanada	CADTH, 2011			-	Argumentem przeciw finansowaniu palmitynianu paliperydonu jest wyższy koszt jego dawki w porównaniu do kosztu odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.
	Australia	PBAC	+			-

10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]




⁶ Kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej"-Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2013 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja i Słowacja. http://aotm.gov.pl/index.php?id=703&searched=kraje&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1




11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac weryfikacyjnych wystąpiono o opinie eksperckie. Otrzymano opinie od pięciu ekspertów. Szczegółowe opinie przekazane od ekspertów umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Xeplion (palimtynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii (..)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Powinna być finansowana ze środków publicznych – ponieważ jest wysoce skuteczną technologią o dużej efektywności klinicznej w leczeniu schizofrenii, zapobieganiu nawrotom tej choroby, ograniczaniu częstotliwości hospitalizacji, ograniczającą do minimum działania niepożądane (powszechne przy stosowaniu klasycznych leków przeciwpsychotycznych. Postać leku – iniekcje przeznaczone do domięśniowego podawania raz w miesiącu, pozwala na w pełni kontrolowane, stałe utrzymywanie się leku, po jego podaniu, na jednolitym poziomie, będzie skutecznym sposobem leczenia psychozy w przypadku braku współpracy pacjenta w leczeniu, nieprzyjmowania preparatów doustnych, niestosowaniu się do zaleceń lekarza. Stałe podawanie leku raz w miesiącu może być skutecznym sposobem na wydłużanie się okresu remisji co może prowadzić do pełnej reintegracji społecznej, zmniejszenia się poziomu niepełnosprawności, zachowanie lub powrót do uzyskania zdolności do pracy, zmniejszenia ryzyka samobójstwa. Oceniana technologia ma dodatkową zaletę w postaci możliwości dostosowania dawki podawanej substancji czynnej do aktualnych potrzeb i indywidualnych cech chorego.	Mam pogląd przeciwny.	Finansowanie w pełni przez państwo wnioskowanej technologii (lek na receptę, bezpłatny) jest uzasadnione zapewnieniem powszechnej dostępności do leczenia przeciwpsychotycznego w schizofrenii, szczególnie przez pacjentów niewspółpracujących.
	Paliperidon jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym. Jego skuteczność w leczeniu różnych objawów schizofrenii jest porównywalna z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (przede wszystkim z risperidonem) a jego profil tolerancji jest lepszy (niż np. risperidonu). Możliwość podawania paliperidonu w iniekcjach domięśniowych w odstępie kilku tygodni stwarza unikalną możliwość leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię, którzy nie współpracują przy leczeniu. Zapobiega to ryzyku nawrotu choroby związanemu z zaprzestaniem przyjmowania leku przeciwpsychotycznego przez chorego.	Nie znam argumentów przemawiających przeciwko finansowaniu leczenia palimtynianem paliperidonu ze środków publicznych. Wiadomym jest, że chorzy na schizofrenię nie współpracują w leczeniu przeciwpsychotycznym, podnoszą szereg argumentów przemawiających za nie przyjmowaniem leków. Jeżeli leczenie danym lekiem nie jest finansowane ze środków publicznych (tzn. pacjent musi ponosić koszty leczenia) jest to jednym z najsilniejszych argumentów utwierdzających chorych w braku potrzeby przyjmowania leku.	Leczenie paliperidonem w formie o przedłużonym działaniu (w postaci palimitynianu) stwarza możliwość skutecznego leczenia przeciwpsychotycznego chorych, którzy z racji swojej choroby nie współpracują w leczeniu farmakologicznym. Dlatego technologia ta powinna być finansowana ze środków publicznych.
	Schizofrenia jest ciężką przewlekłą chorobą psychiczną manifestującą się objawami psychotycznymi,	Nie ma takich przyczyn	Podana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	zaburzeniami myślenia, afektu i zachowania, upośledzającą funkcjonowanie chorego. Lekami stosowanymi w terapii są leki przeciwpsychotyczne. Długo działające leki podawane w iniekcjach zwiększają skuteczność leczenia, poprawiają współpracę z chorem z lekarzem („compliance”) stanowiąc lepszą opcję terapeutyczną w przypadku pacjentów bez poczucia choroby lub nieprzestrzegających zaleceń lekarskich i niesystematycznie przyjmujących zalecane leki.		
	Paliperidon (9-hydroksyrisperidon) jest aktywnym metabolitem risperidonu, leku używanego w leczeniu schizofrenii od 20 lat, a w postaci m krosfer (Rispolept-consta) od 10 lat. Forma paliperidonu o przedłużonym działaniu umożliwia wykonywanie 1 iniekcji w miesiącu, bez potrzeby początkowego stosowania leku doustnego. Stanowi to udogodnienie w stosowaniu w porównaniu z preparatem Rispolept-consta przy uzyskaniu podobnej dobrej skuteczności klinicznej.	Istnieją dwa preparaty atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu: risperidon (Rispolept-consta, iniekcja 1x na 2 tygodnie; konieczność zażywania leku doustnego w początkowym okresie leczenia) oraz olanzapina (Zypadhera), podawana co 2-4 tygodnie. Są również preparaty typowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu np. haloperidol (Decaldol 50-100 mg 1x w miesiącu), zuklopentiksol (Clopixol-depot 200 mg, 1x na 2 tygodnie) oraz flupentiksol (Fluanxol-depot 20-40 mg, 1x na 3 tygodnie).	Uważam, że ze względu na wysoką skuteczność i dogodność stosowania preparat palmitynianu paliperidonu o przedłużonym działaniu w ampułkostrzykawkach zawierających 50, 75, 100 i 150 mg winien podlegać refundacji u chorych na schizofrenię spełniających kryteria podane we wskazaniu.
	<p>Paliperidon jest nowym przeciwpsychotycznym lekiem drugiej generacji; w farmakologicznej terminologii jest aktywnym metabolitem risperidonu. Paliperidon (9-hydroksyrisperidon) jest antagonistą receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5-HT2A i przez to klasyfikuje się go do grupy leków atypowych, przeciwpsychotycznych SDA (antagoniści serotoniny i dopaminy).</p> <p>W przeciwieństwie do risperidonu, paliperidon wykazuje większą stabilność w wiązaniu się z receptorami dopaminowymi w mózgu, co z jednej strony prowadzi do zwiększonej skuteczności przeciwpsychotycznej, a drugiej do zmniejszenia występowania działań niepożądanych (skutków ubocznych) takich jak: hiperprolaktynemia i objawów pozapiramidowych</p>	Nie znajduję uzasadnienia, aby stosowanie terapii palmitynianem paliperidonu nie mogłoby być finansowanie ze środków publicznych. Przemawiają za tym zarówno aspekty medyczne, jak i ekonomiczne (mniejsza liczba hospitalizacji, czy rzadsze stosowanie leków korygujących w przypadku objawów niepożądanych).	Leczenie z użyciem przeciwpsychotycznych preparatów o przedłużonym działaniu jest uznawane jako istotny element zapobiegania nawrotom w przypadku prowadzenia terapii w schizofrenii. Wyższe koszty nawrotu dla tych pacjentów są związane z większą liczbą hospitalizacji, dłuższym czasem pobytu oraz wyższymi kosztami usług ambulatoryjnych i leków. Ponadto, zwiększone koszty związane z nawrotami w całej opiece zdrowotnej mogą również utrzymywać się przez co najmniej 12 miesięcy, wskazujących na istotną długoterminową konsekwencję nawrotu. Uważa się powszechnie, że nie wszyscy pacjenci stosują się do zaleceń i stosowania przepisanych leków przez cały czas. Długodziałające leki iniekcyjne zostały opracowane jako alternatywa dla doustnych leków przeciwpsychotycznych, które wymagają codziennego przestrzegania co wpływa na skuteczność leczenia. Stąd paliperidon o przedłużonym działaniu w postaci iniekcji jest jednym z najskuteczniejszych leków w sytuacji braku współpracy.

Wszyscy eksperci zgodnie wypowiadają się za finansowaniem paliperidonu ze środków publicznych. Jako argumenty za finansowaniem leku wymieniają jego skuteczność w leczeniu różnych objawów schizofrenii która jest porównywalna z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (przede wszystkim z risperidonem), a jego profil tolerancji jest lepszy (niż np. risperidonu). Eksperti podkreślają również możliwość podawania paliperidonu w iniekcjach domięśniowych w odstępie kilku tygodni, która stwarza unikalną możliwość leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię, szczególnie u tych chorych którzy nie współpracują przy leczeniu. Jako dodatkowe argumenty za finansowaniem przedstawiono ogólne aspekty medyczne, jak i ekonomiczne (mniejsza liczba hospitalizacji, czy rzadsze stosowanie leków korygujących w przypadku objawów niepożądanych).

Czterech ekspertów nie znalazło argumentów, które świadczyłyby przeciw finansowaniu paliperidonu ze środków publicznych. Jeden z ekspertów jako argumenty przeciw finansowaniu wymienił fakt, iż istnieją już inne leki o przedłużonym działaniu.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu):

- 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170,
- 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861187,
- 100 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861194,
- 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861200,

[redacted]. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) lek, dostępny w aptece na receptę. Deklarowany poziom odpłatności bezpłatnie. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA. [redacted]

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.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia schizofrenii, jako leki długodziałające, podawane w iniekcjach, wymieniają: **rysperydon, embonian olanzapiny** oraz palmitynian paliperydonu (leki pogrubione 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 i refundacji oraz brzmienia zarejestrowanych wskazań powyższych leków i populacji z wniosku zostało uznane przez analityków AOTM za poprawny wybór.

Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędowego 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 *Fleischhacker 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 nie osiągnięciem 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 paliperydonem 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 paliperydon o przedłużonym działaniu z placebo potwierdziła skuteczność stosowania tego leku w leczeniu schizofrenii.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności praktycznej palmitynianu paliperydonu.

Bezpieczeństwo stosowania

Z analizy bezpieczeństwa wykonanej przez Wnioskodawcę wynika, że większość z występujących zdarzeń niepożądanych u chorych przyjmujących paliperydon jest tymi samymi zdarzeniami, które występują w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xeplion*.

W przypadku analizy bezpieczeństwa wykonanej dla porównania palmitynianu paliperydonu względem placebo wszystkie zdarzenia niepożądane są opisane w aktualnej *ChPL Xeplion*. Wynika to z włączenia do analizy 4 badań rejestracyjnych. Wyniki 5 włączonego RCT potwierdzały jedynie wnioski wynikające z analizy działań niepożądanych przedstawionych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*.

Natomiast w odniesieniu do wyników analizy profili bezpieczeństwa stosowania paliperydonu 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 paliperydonem o przedłużonym działaniu a rysperydonem LAI. W przypadku, gdy dla tego samego punktu końcowego poszczególne badania wykazały przeciwne wyniki to przewagę paliperydonu/rysperydonu LAI wykazywano gdy zdarzenie to występowało rzadziej dla danej interwencji w co najmniej dwóch z 3 badań, natomiast gdy dane zdarzenie niepożądane było raportowane tylko w 2 RCT to zostało ono przedstawione w obu grupach (zarówno dla przewagi paliperydonu i rysperydonu LAI).

Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie chorych stosujących paliperydon LAI (przewaga paliperydonu):

- jakiegokolwiek TEAEs (2 z 3 RCT);
- TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi – hiperkinezja (1 z 1 RCT);
- 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 (2 z 3 RCT);
- akatyzię (3 z 3 RCT);
- drżenie (1 z 2 RCT);
- zaparcia (1 z 2 RCT);
- pogorszenie EPS w skali SAS – parkinsonizm (1 z 1 RCT);
- niepokój (1 z 1 RCT);
- sztywność mięśniowo-szkieletowa (1 z 1 RCT);
- zmniejszenie masy ciała o $\geq 7\%$ (1 z 1 RCT);

- zapalenie nosogardzieli (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść rysperydonu LAI);
- zwiększenie stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn (po 1 z 1 RCT).

Zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie chorych stosujących paliperydon LAI (przewaga rysperydonu LAI):

- poważnych TEAEs (2 z 3 RCT);
- poważne TEAEs związane z nawrotem (1 z 1 RCT);
- bezsenność (3 z 3 RCT);
- senność (2 z 2 RCT);
- drżenie (1 z 2 RCT);
- zakażenia górnych dróg oddechowych (1 z 1 RCT);
- zaparcia (1 z 2 RCT);
- ból w miejscu iniekcji (2 z 2 RCT);
- pogorszenie lub nawrót schizofrenii (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść paliperydonu LAI);
- spowolnienie ruchowe (1 z 1 RCT);
- zaburzenia psychotyczne (2 z 2 RCT);
- zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem (1 z 1 RCT) – również w wartościach bezwzględnych dla średniego zwiększenia stężenia prolaktyny rysperydon wykazywał przewagę nad paliperydonem.

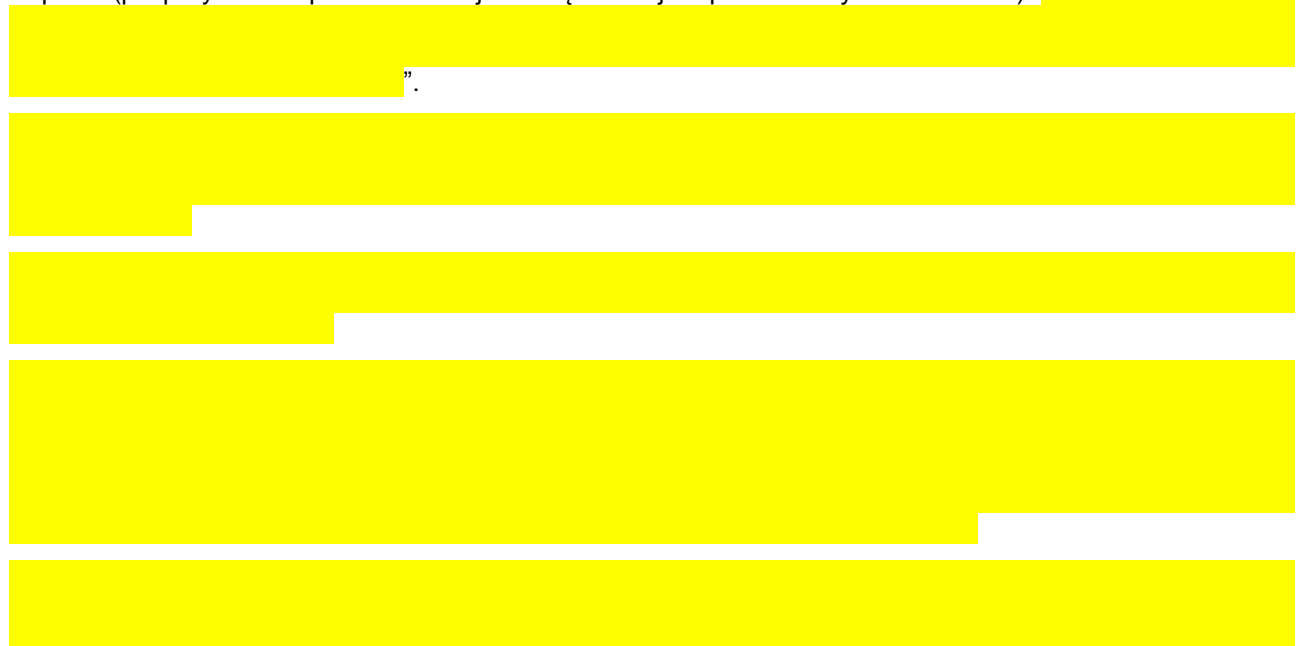
Innymi najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, raportowanymi u chorych przyjmujących paliperydon LAI (dla których różnica pomiędzy grupą paliperydonu a rysperydonu LAI nie przekroczyła 2%), są: zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, ból głowy, TEAEs związane z prolaktyną ogółem, jakiegokolwiek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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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



[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: walijską (AWMSG) z 2012 roku, francuską (HAS) z 2012 roku, szkocką (SMC) z 2011 roku i australijską (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 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 (CADTH) z 2011 r. Rekomendacja HAS dotyczy wskazania: u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne 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* (GMMMG). Obie rekomendacje były negatywne. Uzasadnieniem tej decyzji był brak pewności, co do skuteczności produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii oraz zbyt wysokie koszty tego produktu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

problem zdrowotny

- Biała Księga 2011 Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Pol-sce. Raport. Październik 2011. Dostępne online pod adresem: http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf. Data ostatniego dostępu: 29 listopada 2012 r.
- ChPL Xeplion Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion (wersja z dnia: 7 lutego 2013r.), strona internetowa: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011030497289/anx_97289_pl.pdf (data dostępu 30.07.2013)
- Meder 2004 Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. Przew Lek 2004;5:52-59.
- Wright 2008 Wright P., Stern J., Phelan M. Psychiatria Sedno Tom 1, 2, Elsevier Urban & Partner 2008

wytyczne kliniczne

- Alphs i wsp, 2013 Jarema M, Rabe-Jabłońska J. Schizofrenia. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Red M. Jarema. ViaMedica, Gdańsk, 2011, 1-46
- CADTH 2011 Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Paliperidone Palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. CEDAC Final Recommendation, 25 kwietnia, 2011
- Jarema i wsp. 2011 Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013;9 341–350
- Kim i wsp. 2012 Kim S, Solari H, Weiden PJ i wsp. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 533:545.
- SIGN 2013 The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 131), Management of schizophrenia, March 2013, <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/131/index.html>
- WFSBP 2013 World Federation of Societies of Biological Psychiatry, Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44
- Zalecenia Konsultanta Krajowego 2012 Jarema M., Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (aktualne na dzień 31.01.2012), strona internetowa: http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG__Psychiatr_Pol_2_2012.pdf

analiza kliniczna

- Alphs 2011 Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Turner N. Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. Ann Gen Psychiatry 2011; 10 (1):12.
- Alphs 2013 Alphs L, Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013;9 341–350
- Bossie 2011 Bossie CA, Sliwa JK, Ma YW, Fu DJ, Alphs L. Onset of efficacy and tolerability following the initiation dosing of long-acting paliperidone palmitate: post-hoc analyses of a randomized, double-blind clinical trial. BMC Psychiatry 2011; 11:79.
- Bossie 2011a Bossie CA, Fu D-J, Sliwa JK, Alphs L, Ma Y-W. Tolerability of initiation doses of once-monthly paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial. Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2011;1 (4):111–124.
- Carter 2012 Carter NJ. Extended-release intramuscular paliperidone palmitate: a review of its use in the treatment of schizophrenia. Drugs 2012; 72 (8):1137-1160.
- Citak 2006 Citak S, Oral ET, Aker AT, Senocak M. Reliability and validity of the schedule for deficit syndrome in schizophrenia. Turk Psikiyatri Derg 2006;17 (2):115-127.
- Citrome 2010 Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. Int. J. Clin. Pract. 2010;64 (2):216-239.
- Coppola 2012 Coppola D, Liu Y, Gopal S, et al. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2012;12 (1):26.

- De Hert 2012 De Hert M, Yu W, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26 (9):733-759.
- EudraVigilance 2013 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków. Dostępna on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130712/product/XEPLION.pdf> (data dostępu: 26.07.2013)
- FDA 2012, 2011, 2010 Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319383.htm>, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215492.htm>, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239998.htm> (data dostępu 26.07.2013)
- Fleischhacker 2009 Fleischhacker WW. Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009;52:S29-36.
- Fleischhacker 2012 Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;1-12.
- Gopal 2010 Gopal S, Hough DW, Xu H, Lull JM, Gassmann-Mayer C, Remmerie BM, Eerdeken MH, Brown DW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25 (5):247-256.
- Gopal 2011 Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M, Hough D. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (5):685-697.
- Gopal 2011a Gopal S, Pandina G, Lane R, Nuamah I, Remmerie B, Coppola D, Hough D. A Post-hoc Comparison of Paliperidone Palmitate to Oral Risperidone During Initiation of Long-acting Risperidone Injection in Patients with Acute Schizophrenia. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8 (8):26-33.
- Gopal 2013 Gopal S, Hough D, Karcher K, Nuamah I, Palumbo J, Berlin JA, Baseman A, Xu Y, Kent J. Risk of Cardiovascular Morbidity With Risperidone or Paliperidone Treatment. Analysis of 64 Randomized, Double-Blind Trials. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33: 157-161
- Hough 2009 Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, Melkote R, Lim P, Herben V, Yuen E, Eerdeken M. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33 (6):1022-1031.
- Hough 2010 Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010;116 (2-3):107-117.
- Janno 2005 Janno S, Holi MM, Tuisku K, Wahlbeck K. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol* 2005;5 (1):5.
- Koola 2012 Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The potential role of long-acting injectable anti-psychotics in people with schizophrenia and comorbid substance use. *Journal of Dual Diagnosis* 2012; 8 (1):50-61.
- Kozma 2011 Kozma CM, Slaton T, Dirani R, Fastenau J, Gopal S, Hough D. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (OLE). *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (8):1603-1611.
- Kramer 2010 Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, Eerdeken M. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13 (5):635-647.
- Leucht 2012 Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. DOI:10.1002/14651858.CD008016.pub2.
- Li 2011 Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (4):1002-1008.
- Nasrallah 2010 Nasrallah HA, Gopal S, Gassmann-Mayer C, et al. A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35 (10):2072-2082.
- Newton 2012 Newton R, Hustig H, Lakshmana R, Lee J, Motammarri B, Norrie P, Parker R, Schreiner A. Practical guidelines on the use of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (4):559-567.
- Nussbaum 2012 Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD008296. DOI: 10.1002/14651858.CD008296 .pub2.
- Nussbaum 2012a Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012; 38 (6):1124-1127.
- Olivares 2011 Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Comparison of long-acting antipsychotic injection and oral antipsychotics in schizophrenia. *Neuropsychiatry* 2011; 1 (3):275-289.
- Pandina 2010 Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, Lim P, Gopal S, Herben V, Kusumakar V, Yuen E, Palumbo J. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30 (3):235-244.

Pandina 2011	Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. <i>Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry</i> . 2011;35 (1):218-226.
Prescrire 2012	Palipéridone injectable à libération prolongée - Xeplion°. Sans progrès pour le traitement à long terme de la schizophrénie. <i>Rev Prescrire</i> 2012 ; 32 (344) : 411
Sliwa 2011	Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2012;8:375–385.
Sliwa 2011a	Sliwa JK, Bossie C, Fu DJ, et al. Tolerability and efficacy of paliperidone palmitate vs. risperidone long-acting therapy in subjects with recently diagnosed schizo-phrenia. 13th International Congress on Schizophrenia Research, 2-6 April 2011, Colorado Springs, Colorado, USA.
Sliwa 2012	Sliwa JK, Bossie CA, Fu D-J, Turkoz I, Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2012;8:375–385.
Sliwa 2012a	Sliwa J, Turkoz I, Fu DJ, et al. Effect of body mass index on metabolic events in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone (abstract NR6-11). 165th Annual Meeting of American Psychiatric Association, 5-9 May 2012, Philadelphia, PA.
Suzuki 2013	Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, Matsumoto H, Mikami K. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> 2013; 67: 76–82

analizy ekonomiczne

Edwards 2012	Edwards NC, Muser E, Doshi D, Fastenau J. The threshold rate of oral atypical anti-psychotic adherence at which paliperidone palmitate is cost saving. <i>J Med Econ</i> 2012;15(4):623-34.
Einarson 2012	Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougiakos T, Paterakis P, Ploumpidis D, Potamitis-Komis D, Zilbershtein R, Vicente C, Piwko C, Kakkavas P, Paparouni K, Jensen RCD, Hemels MEH. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece. <i>Ann Gen Psychiatry</i> 2012;11(1):18.
Einarson 2012a	Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, Piwko C, Bø CN, Pudas H, Hemels MEH. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate for chronic schizophrenia in Norway. <i>Acta Neuropsychiatrica</i> 2012; [Article in Press].
Furiak 2011	Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Montgomery W, Conley RR. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. <i>Curr Med Res Opin</i> 2011;27(4):713-730.
Mehnert 2012	Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. <i>J Med Econ</i> 2012;15(5):844-61

rekomendacje finansowe

AWMSG 2012	All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation - Final Appraisal Recommendation Advice No: 2512. Paliperidone palmitate (Xeplion®) 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg prolonged release suspension for injection. Październik 2012
CADTH 2011	Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Paliperidone Palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. CEDAC Final Recommendation, 25 kwietnia 2011
HAS 2012	Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 16 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 1 février 2012. XEPLION 25, 50, 75, 100, 150 mg suspension injectable à libération prolongée. 1 luty 2012
PBAC 2010	Public Summary Document PBAC Meeting Paliperidone palmitate, aqueous suspension for injection, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg, pre-filled syringe, Invega® Sustenna™. Listopad 2010.
PTAC 2012	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee PTAC meeting held 8 & 9 November 2012 (minutes for web publishing). (strona internetowa: http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/288/ptac-minutes-2012-11.pdf , data dostępu: 30.07.2013)
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium 713/11 paliperidone palmitate (Xeplion). Resubmission. 7 października 2011. Dostępne on-line pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/713_11_paliperidone_palmitate_Xeplion/paliperidone_palmitate_Xeplion_Resubmission

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza Problemu Decyzyjnego i Analiza Kliniczna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii. Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy: [redacted] - [redacted].
- Zal. 2. Analiza Ekonomiczna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii, Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy [redacted] - [redacted]. [redacted], [redacted].
- Zal. 3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej i Analiza Racjonalizacyjna – Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii, Wersja 1.0 [redacted] 2013. Autorzy: [redacted] [redacted] [redacted].
- Zal. 4. Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu chorych na schizofrenię – uzupełnienie raportu w kontekście uwag zawartych w piśmie Ministra Zdrowia nr: MZ-PLR-460-18226-3/KWA/13. Autorzy [redacted] [redacted].