

**Odpowiedź na pismo znak: AOTMiT-OT-4350-19/UK\_MDa/2015**

zawierające uwagi Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych do analiz załączonych do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku:

**Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861200,**

**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, 75 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861187,**

**Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170,**

we wskazaniu: „Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”,

względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388).

Analizy uwzględnione w przedmiotowym wniosku nie spełniają minimalnych wymagań w następującym zakresie:

- 1) Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 rozporządzenia). Wyjaśnienie: W przedłożonej AE nie podano uzasadnienia dla nieuwzględnienia jako kategorii kosztowej kosztów leczenia działań niepożądanych. Wskazane w AE na str. 21 uzasadnienie jest niewystarczające, gdyż odwołuje się jedynie do równej efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu w postaciach o przedłużonym uwalnianiu, wykazanej w analizie klinicznej (AKL). Powyższe uzasadnienie odwołuje się jedynie do wykazanej równej

efektywności klinicznej, nie zaś do profilu bezpieczeństwa obu analizowanych leków, których porównywalność nie została wykazana dla wszystkich analizowanych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa (np. poważne TEAEs w badaniu *Fleischhacker 2012* oraz w metaanalizie).

Równa efektywność kliniczna paliperydonu i rysperydonu w postaciach o przedłużonym uwalnianiu, wykazanej w analizie klinicznej odwołuje się zarówno do skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa. W szczególności nie wykazano różnic w odniesieniu do częstości działań niepożądanych TEAEs (*treatment-emergent adverse events*) ogółem: RR = 1,02 (95% CI: 0,97; 1,08).

Obserwowane różnice w ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (RR = 1,30 (95% CI: 1,05; 1,61)) wynikały z uwzględnienia w metaanalizie badania *Fleischhacker 2012*, w którym zastosowano mniejsze dawki paliperydonu (25, 50, 75 lub 100 mg eq.) niż w pozostałych próbach (50, 100 lub 150 mg eq.), co skutkowało mniejszą o około połowę średnią dawką tego leku, odpowiednio 63,5 mg eq. vs > 100 mg eq.), ponadto zastosowano suboptymalną dawkę inicjującą paliperydonu oraz podanie w miesiąc pośladowy, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia leku. Wskutek tego w badaniu nie wykazano *non-inferiority* w ocenie głównego punktu końcowego skuteczności klinicznej (zmiana całkowitego wyniku skali PANSS), a dodatkowo – w konsekwencji suboptymalnej dawki PP-LAI w badaniu – w ramieniu stosujących Xeplion obserwowano istotnie więcej przypadków poważnych TEAEs związanych z nawrotem (zaburzenia psychiatryczne i pogorszenia schizofrenii, które to były najczęstszymi poważnymi TEAEs).

W dwóch pozostałych badaniach włączonych do metaanalizy (*Li 2011, Pandina 2011*), częstość poważnych TEAEs nie różniła się istotnie między grupami PP-LAI i RIS-LAI.

- 2) W związku z wnioskowanym objęciem refundacją wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej oraz w związku z brakiem wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji, w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB), niespełniony jest §6. Ust. 5 rozporządzenia. Wyjaśnienie: W ramach przedłożonych analiz nie wykazano istotnego wpływu na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny wynikający z drogi podania leku lub jego postaci farmaceutycznej, który mógłby uzasadnić utworzenie nowej grupy limitowej, obejmującej paliperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu – „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperydonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.” Nie przedstawiono bowiem argumentacji zgodnej z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z Art. 15 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Xeplion® w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest stosowany w iniekcji domięśniowej raz w miesiącu (podczas gdy opcjonalny lek atypowy - rysperydon LAI stosowany jest co 2 tygodnie), co wiąże się z możliwością dodatkowych korzyści stosowania leku (np. poprawy *adherence*) w związku z redukcją liczby wstrzyknięć, krótkim czasem do uzyskania efektu terapeutycznego, prostą inicjacją terapii bez potrzeby suplementacji doustnej. Dodatkowo, Xeplion nie wymaga kilkugodzinnej obserwacji tuż po podaniu ani wielotygodniowej suplementacji lekami doustnymi, co jest szczególnie ważne na początkowym etapie leczenia, gdzie istotna część pacjentów chorych na schizofrenię prezentuje problemy w zakresie współpracy w ciągu pierwszych 4-6 tygodni leczenia (*Pawelczak 2014*).

Formulacja preparatu Xeplion®, zawiesina wodna nanokryształów palmitynianu paliperidonu, umożliwia szybkie pojawianie się leku we krwi oraz długotrwałe uwalnianie leku z miejsca podania – nawet przez kilka miesięcy po iniekcji. **Istotne stężenia** paliperidonu we krwi pojawiają się już w pierwszym dniu po iniekcji. Xeplion® umożliwia **prostą inicjację leczenia**. Terapię rozpoczyna się od podania dawki inicjującej w 1. i 8. dniu i już około 8. dnia uzyskuje się **stężenie terapeutyczne** leku we krwi chorego. Uwalnianie leku z miejsca wstrzyknięcia trwa do 4 miesięcy, a stężenie maksymalne notuje się ok. 12-13. dnia od podania (Sacchetti 2015) (Bieńkowski 2015). Cechy te odróżniają w sposób krytyczny paliperidon LAI od rysperydonu LAI. Dla preparatu Rispolept Consta® typowa jest początkowo powolna, a następnie dość gwałtowna erozja polimeru, w którym podawany jest rysperydon, a wynik zwiększenia dawki można oczekiwać najwcześniej po trzech tygodniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę. Oznacza to konieczność oczekiwania na terapeutyczne stężenie rysperydonu przez kilka tygodni oraz brak możliwości powolnego uwalniania leku przez dłuższy czas, a w konsekwencji częstsze iniekcje.

Za utworzeniem odrębnej grupy limitowej dla produktu Xeplion przemawia również fakt, że wszystkie refundowane leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym uwalnianiu, stosowane w iniekcji (rysperydon, olanzapina, flupentiksol, haloperydol, zuklopentiksol) zostały zakwalifikowane do odrębnych grup limitowych pomimo refundacji doustnych postaci tej samej substancji czynnej.

- 3) Nie przedłożono analizy racjonalizacyjnej, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit c tiret czwarte i art. 26 pkt. 2 lit. J Ustawy o refundacji (§7. Ust. 1-3 rozporządzenia). Wyjaśnienie: W świetle zapisów ww. artykułów Ustawy o refundacji, w przypadku, gdy w AWB wykazano wzrost kosztów refundacji należy przedłożyć analizę racjonalizacyjną. W przypadku przedmiotowej analizy wzrost wydatków obserwowany jest w variancie, gdy nie zostanie przyjęty instrument podziału ryzyka, proponowany przez Wnioskodawcę. Powyższe nie zwalnia z obowiązku przedłożenia analizy racjonalizacyjnej, ze względu na fakt, iż zapisy ww. artykułów Ustawy o refundacji nie wskazują w jakim z wariantów AWB przedmiotowy wzrost kosztów refundacji ma zostać wykazany.

Uzupełniono o analizę racjonalizacyjną dla wariantu bez uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Ponadto, należy wykonać dodatkowego wariantu AWB oraz AE, w którym komparatorem dla wnioskowanego produktu leczniczego jest haloperydol w postaci dekanonianu haloperydolu (produkt leczniczy Decaldol). Jest to lek wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, podawany w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż produkt leczniczy Decaldol jest obecnie refundowany przy poziomie refundacji – bezpłatny.

Wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Xeplion® jest zawężona populacja dorosłych pacjentów, ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Uwzględniając wcześniejszą argumentację, przedstawioną także w AOTMiT AWA 7/2015, w populacji pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem jedynym zasadnym komparatorem jest rysperydon w formie „depot”.

W analizach: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniano haloperydolu LAI jako potencjalnego komparatora/technologię zastępowaną dla wnioskowanej interwencji uznając, że w rozważanej populacji docelowej, obejmującej pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia preparatami II generacji, czyli neuroleptykami atypowymi – rysperydonem lub paliperydonem, zastosowanie leków starszej generacji (leków klasycznych), charakteryzujących się mniej korzystnym profilem bezpieczeństwa (zwłaszcza w zakresie działań pozapiramidowych), nie stanowi możliwego do zastosowania postępowania terapeutycznego.

## Publikacja badania RECEPTOmeter

Badanie marketingowe RECEPTOmeter Sequence nie zostało dołączone do dokumentacji. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki ww. badania („Rispolept Consta® 50 mg stosowany jest w politerapii z rysperydonem doustnym w przypadku [REDACTED] recept”) zostały przywołane w analizie ekonomicznej wyłącznie celem potwierdzenia zasadności założonego udziału najwyższej dawki Xeplionu ([REDACTED] wartość obliczona na podstawie badania ankietowego wśród [REDACTED]), zatem nie były wykorzystywane w obliczeniach analizy.