



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Xeplion, kod EAN 5909990861170,
we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej
jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie,
spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy
odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta.

Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Palmitynian paliperydonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie, i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ.

Rada uważa, że koszty finansowania produktu Xeplion, po uwzględnieniu nowego instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem oceny 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,

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. Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) – lek dostępny w aptece na receptę. Deklarowany poziom odpłatności: bezpłatnie.

Niniejsze stanowisko dotyczy: Xeplion 50 mg, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN: 5909990861170.

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂, blokuje receptory alfa 1-adrenergiczne, H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi, chociaż jest silnym antagonistą receptorów D₂. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia schizofrenii, jako leki długodziałające, podawane w iniekcjach, wymieniają: rysperydon, embonian olanzapiny (obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce) oraz palmitynian paliperydonu. 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 niegorszą 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 nieosiągnięciem stężenia docelowego dla tego leku. Wynik metaanalizy dla różnicy średnich zmian wyników w skali PANSS, przeprowadzonej dla tych trzech badań RCT, wyniósł 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38); p = 0,226 i wykazał nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, przy czym w każdym z powyższych badań w obu grupach stwierdzono poprawę objawów schizofrenii (zmniejszenie wyniku w skali PANSS). Badano również zmianę wyniku w poszczególnych podskalach i domenach skali PANSS. Większość z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, poza różnicą średnich dla wyniku w podskali oceniającej stopień nasilenia pozytywnych objawów schizofrenii, gdzie MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14), co oznacza istotnie mniejsze zmniejszenie się wyniku w grupie paliperydonu niż rysperydonu LAI (mniejszą skuteczność palmitynianu paliperydonu niż rysperydonu LAI w zmniejszaniu 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, z 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, za przewagę paliperydonu/rysperydonu LAI uznawano sytuację, 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, zostało ono przedstawione w obu grupach (zarówno dla przewagi paliperydonu, jak i rysperydonu LAI).

Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie chorych stosujących paliperydon LAI (przewaga paliperydonu): jakiegokolwiek TEAE (zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia, ang. *treatment emergent adverse events*) (2 z 3 RCT); TEAE związane z objawami pozapiramidowymi – hiperkineza (1 z 1 RCT); TEAE 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); akatyzyje (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 TEAE (2 z 3 RCT); poważne TEAE 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, TEAE 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

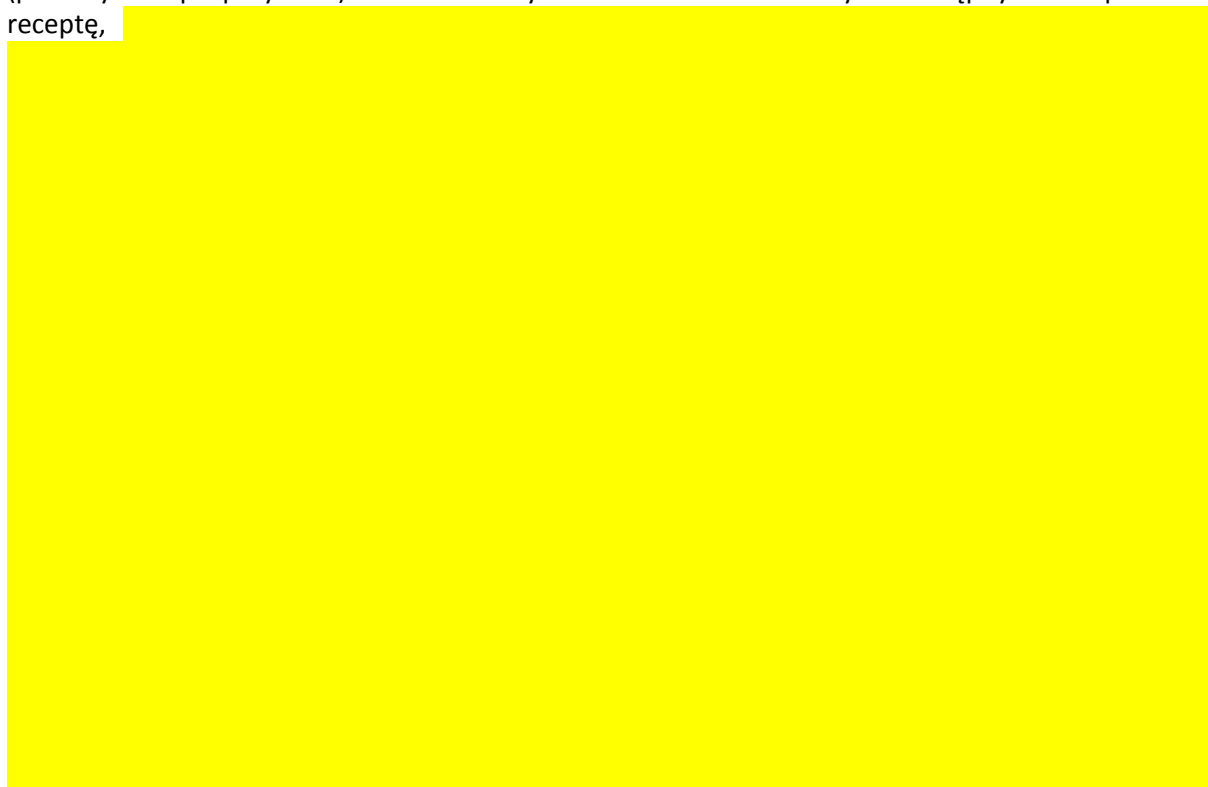
Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

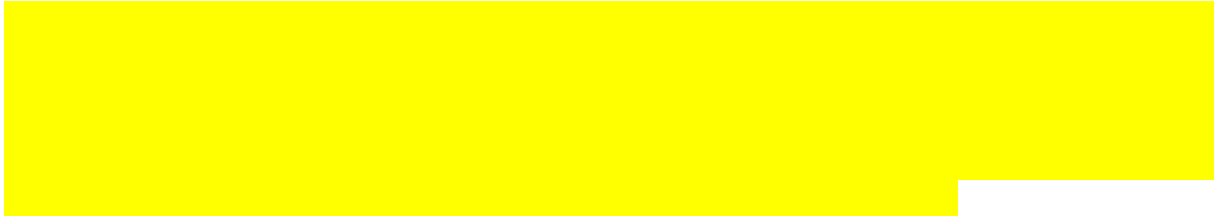
Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeplion (paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu)



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,





Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



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 paliperidon 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 paliperidonu 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 (GMMMMG). 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-5/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xeplion (palmitynian paliperidonu) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, sierpień 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 19 sierpnia 2013r.

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.).