



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Xeplion (palmitynian paliperydonu)**

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

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4350-19/2015

Data ukończenia: 21 sierpnia 2015 r.

## 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

## Wykaz skrótów

<b>AE</b> – analiza ekonomiczna Wnioskodawcy
<b>Agencja, AOTMiT</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIMS</b> – (ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> ) skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych
<b>AKL</b> – analiza kliniczna Wnioskodawcy
<b>AR</b> – analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b> – <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BARS</b> – (ang. <i>Barns Akathisia Rating Scale</i> ) skala Akatyzji Barnesa
<b>BIA</b> – analiza wpływu na budżet
<b>BMI</b> – ang. <i>body mass index</i> , wskaźnik masy ciała
<b>CADTH</b> – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CEA</b> – (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> ) analiza kosztów - efektywności
<b>CGI-S</b> – (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i> ) skala służąca do oceny stopnia ciężkości schizofrenii
<b>CHB</b> – cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CMA</b> – (ang. <i>cost-minimization analysis</i> ) analiza minimalizacji kosztów
<b>CUA</b> – (ang. <i>cost-utilization analysis</i> ) analiza kosztów - użyteczności
<b>CZN</b> – cena zbytu netto
<b>DDD</b> – (ang. <i>defined daily dose</i> ) zdefiniowana dobową dawką
<b>DSM-IV</b> – (ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ) klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA)
<b>EFTA</b> – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
<b>EMA</b> – Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESRS</b> – skala objawów pozapiramidowych
<b>FDA</b> – (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FGA</b> – ang. <i>first-generation antipsychotics</i> , leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, typowe
<b>GIN</b> – <i>Guidelines International Network</i>
<b>GMMMG</b> - <i>Greater Manchester Medicines Management Group</i>
<b>GRADE</b> – (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ) skala oceny siły dowodów
<b>GUS</b> – Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b> – <i>Haute Autorite de Sante</i>
<b>HR</b> – (ang. <i>hazard ratio</i> ) hazard względny
<b>i.m.</b> – (łac. <i>intramuscularis</i> ) podanie domięśniowe leku
<b>IS</b> – istotność statystyczna
<b>ITT</b> – (ang. <i>intention-to-treat</i> ) populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>KCE</b> - <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAI</b> – ang. <i>long acting injections</i> , długodziałające leki podawane w formie iniekcji
<b>Lek</b> – 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.)
<b>MD</b> – (ang. – <i>Mean Difference</i> ) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia
<b>NETAG</b> - <i>North East Treatment Advisory Group</i>
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHMRC</b> - <i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NICE</b> – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNT</b> – (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
<b>NZGG</b> - <i>New Zealand Guidance Group</i>
<b>OLZ</b> – olanzapina
<b>OLZ-LAI</b> – olanzapina w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
<b>OR</b> – (ang. <i>odds ratio</i> ) iloraz szans
<b>PANSS</b> – (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> ) skala służąca do oceny stopnia nasilenia pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii
<b>PBAC</b> – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>Pismo ws. minimalnych</b> – pismo znak: PLR.4600.1645.1.2015.DD z dnia 28.07.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
<b>PLC</b> – placebo
<b>PP</b> – paliperydon

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

<p><b>PP-LAI</b> – palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu)</p> <p><b>PSP</b> – (ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i>) skala służąca do oceny funkcjonowania chorego na schizofrenię</p> <p><b>PTAC</b> – <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i></p> <p><b>PZH</b> – Państwowy Zakład Higieny</p> <p><b>RCT</b> – randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomised Clinical Trial</i>)</p> <p><b>RD</b> – ang. <i>risk difference</i>, różnica ryzyka</p> <p><b>RIS</b> – rysperydon</p> <p><b>RIS-LAI</b> – rysperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu</p> <p><b>RK</b> – Rada Konsultacyjna</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – 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)</p> <p><b>RP</b> – Rada Przejrzystości</p> <p><b>RR</b> – ang. <i>relative risk</i>, ryzyko względne</p> <p><b>RSS</b> – ang. <i>risk sharing scheme</i>, instrument podziału ryzyka</p> <p><b>SAS</b> – (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>) skala oceny Simpsona i Angusa</p> <p><b>SDS</b> – (ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i>) kwestionariusz zespołu deficytowego</p> <p><b>SGA</b> – (ang. <i>second-generation antipsychotics</i>) leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, atypowe</p> <p><b>SIGN</b> – <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p><b>SMC</b> – <i>Scottish Medicines Consortium</i></p> <p><b>TEAEs</b> – (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>) zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia</p> <p><b>UCZ</b> – urzędowa cena zbytu</p> <p><b>UE</b> – Unia Europejska</p> <p><b>UE</b> – Unia Europejska</p> <p><b>URPL</b> – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych</p> <p><b>Ustawa o refundacji</b> – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)</p> <p><b>Ustawa o świadczeniach</b> – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)</p> <p><b>WFSBP</b> – <i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i></p> <p><b>WHO</b> – <i>World Health Organization</i>, Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p><b>Wytyczne</b> – „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</p>
---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
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 .....	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	13
2.5.2. Status rejestracyjny .....	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>15</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	47
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	56
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>57</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	62

*Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego*

---

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	62
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	65
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>65</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>65</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>66</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	66
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	68
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>69</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>71</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>81</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) PLR.4600.1645.2015.DD z dnia 24.06.2015 r.

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)

Leki:

- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;
- Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;

Wnioskowane wskazanie: 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.

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
- 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)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- ████████ – 50 mg, 1 ampułko - strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;
- ████████ – 75 mg, 1 ampułko - strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;
- ████████ – 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;
- ████████ – 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

*Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego*

---

**Analizy załączone do wniosku:**

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

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24

02-135 Warszawa

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

Janssen-Cilag International NV – Rispolept Consta (rysperydon);

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;

stosowanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, został przekazany do Agencji dnia 24 czerwca 2015 r. pismem znak PLR.4600.1645.2015.DD w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Pismem z dnia 28 lipca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-19/UK\_MDa/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz 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 69 poz. 388).

Pismem z dnia 28 lipca 2015 r., znak PLR.4600.1645.1.2015.DD, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 17.08.2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.1645.2.2015.DD z dnia 11.08.2015 r., przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

Ostatecznie weryfikacji Agencji poddano następujące analizy i dokumenty przekazane przez Wnioskodawcę:

- [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza kliniczna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, Aestimo s.c. Kraków 2015;
- [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza ekonomiczna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza racjonalizacyjna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Odpowiedź na pismo znak: AOTMiT-OT-4350-19/UK\_MDa/2015 (Pismo w sprawie niespełnienia Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych), Aestimo s.c.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychicznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

W toku prac Agencja otrzymała 4 opinie eksperckie dot. wnioskowanej technologii, które zostały uwzględnione w niniejszej AWA. Pośród nich znalazła się opinia [REDAKTOWANE], którą otrzymano w 2013 r. w ramach wcześniejszej oceny leku Xeplion (AWA nr AOTM-OT-4350-5/2013), a także jej uzupełnienie przekazane Agencji w dniu 10 lipca 2015 r.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xeplion (palmitynian paliperydonu) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji 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*. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne rekomendacje dot. refundacji wnioskowanej technologii. W przypadku stanowiska Rady nie zaakceptowano proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (szczegóły porównania aktualnie proponowanego RSS z instrumentem dzielenia ryzyka zaproponowanym w ramach poprzedniego wniosku dla leku Xeplion przedstawiono w rozdziale 6. *Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka*).

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 173/2013, 170/2013, z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> leku Xeplion, we wskazaniu <i>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</i>. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta. <b>Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Palmitynian paliperydonu (Xeplion) <i>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 przeciwpsychicznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.</i></p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperydonu, (...) we wskazaniu: <i>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.</i></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za <b>zasadne objęcie refundacją leku Xeplion</b>, we wskazaniu: <i>u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Palmitynian paliperydonu (Xeplion) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia pacjentom stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji.</i></p>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologię alternatywną dla wnioskowanego leku stanowi rysperydonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Risperlept Consta), który był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji nie rekomendowali usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ww. technologii. Szczegółowy opis stanowisk przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Rysperydon</b>		
<p>Stanowisko RK nr 80/2011 z dnia 19 września 2011 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 65/2011 Prezesa z dnia 19 września 2011 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychicznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychicznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Risperlept Consta (risperidonum)”.</p>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>produktu leczniczego <i>Rispolept Consta (risperidonum)</i>".</p> <p><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 <i>Rispolept Consta</i> Rada uważa za akceptowalne, na tle całości budżetu przeznaczanego na refundację leków stosowanych w schizofrenii.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Brak współpracy pacjenta znacznie utrudnia farmakoterapię chorób psychicznych. Prowadzi też do wielu klinicznych i społecznych implikacji - nawrotu objawów choroby i ponownej hospitalizacji, znacznego ryzyka samobójstwa, utraty zatrudnienia, pogorszenia funkcjonowania społecznego. Dostępność leków antypsychotycznych występujących w postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu ma podstawowe znaczenie w terapii, szczególnie wobec braku współpracy chorego. Dostępne opublikowane dane oparte na wynikach badań klinicznych pozwalają wnioskować, że stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu pozwala na poprawę stanu psychicznego i funkcjonowania chorych na schizofrenię oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji. Stosowanie rysperydonu o przedłużonym działaniu u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii może działać bardziej korzystnie na procesy mielinizacji mózgu w porównaniu z rysperydonem podawanym doustnie.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa 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.

Źródło: Meder 2004;

### Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (Kiejna 2014) – 30 (Biała Księga 2011) na 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, Kiejna 2014;

Tabela 3. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałęcki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii</p>	<p>Dane literaturowe z różnych badań populacyjnych (głównie narodowych) wskazują na rozpowszechnienie w Europie schizofrenii na 0,7%-0,8% do 1% populacji. W Polsce wskaźnik ten zbliżony jest do niższych wartości, szacuje się więc, że w Polsce na schizofrenię cierpi około 350 tys. osób. – oszacowanie własne.</p> <p>Na podstawie danych literaturowych, rocznika statystycznego GUS 2014 i danych PZH 2012 roczna liczba nowo rozpoznanych przypadków schizofrenii to około 15 tys.</p>
[REDACTED]	<p>Liczba chorych na schizofrenię to ok. 380 000 osób, z tego leczy się przeciwpsychotycznie ok. 200 000 osób. Z tej grupy ok. ¼ źle współpracuje przy leczeniu (ok. 50 000 osób).</p>
[REDACTED]	<p>Schizofrenia – chorobowość w Polsce ok. 100 000, zachorowalność ok. 15 000 rocznie. Można szacować, że wskazania do stosowania paliperidonu o przedłużonym działaniu dotyczyć będą mniej niż 5% leczonych chorych.</p>

\* opinia ekspercka otrzymana w 2013 r. w ramach wcześniejszej oceny leku Xeplion.

### 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.

*Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego*

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, takimi jak dopamina, serotonina, glutaminian, asparaginian czy fosfolipidy. Powstała również neurorozwojowa hipoteza 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 nieodróżniona,
- F20.4 depresja postschizofreniczna,
- 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#/F20-F29> data dostępu: 03.07.2015 r;

## 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;

## 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 podtrzymującego 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:

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

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi jest fakt, iż 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 u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

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



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

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:

- Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii bez objawów rezydualnych - występuje w 22% przypadków,
- Nawracające epizody bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami – w 35% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze nie postępującym pomiędzy epizodami - w 8% przypadków,
- Nawracające epizody ze 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 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;</li> <li>• Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;</li> <li>• Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;</li> <li>• Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	N05AX13, grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne
<b>Substancja czynna</b>	palmitynian paliperydonu
<b>Droga podania</b>	iniekcja domięśniowa
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.</p> <p>Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest silnym antagonistą receptorów D<sub>2</sub>, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kateleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperydonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.</p>

Źródło: ChPL Xeplion (data ostatniej aktualizacji: 23.03.2015r.)

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	04.03.2011 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	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.

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca, wynosi 75 mg; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Po podaniu drugiej dawki comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego. Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach. W momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Xeplion można przerwać podawanie stosowanego wcześniej doustnego paliperidonu lub rysperydonu. Stosowanie produktu leczniczego Xeplion należy rozpocząć, jak opisano powyżej.</p> <p>Przestawiając pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie produktem leczniczym Xeplion, należy zastąpić nim następane zaplanowane wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion w odstępach miesięcznych. Dawki rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu i dawki Xeplionu, wymagane do osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperidon w stanie stacjonarnym wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 50 mg palmitynianu paliperidonu, co miesiąc,</li> <li>• 37,5 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 75 mg palmitynianu paliperidonu, co miesiąc,</li> <li>• 50 mg rysperydonu, co 2 tygodnie, odpowiada 100 mg palmitynianu paliperidonu, co miesiąc.</li> </ul>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną, rysperydon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

**\*Uwaga analityków AOTMiT:** Wnioskowane wskazanie nie pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami produktu leczniczego Xeplion. Rozbieżność ta dotyczy zdefiniowanej populacji docelowej. Według wskazania opisanego w *ChPL Xeplion*, lek ten może być stosowany u stabilnych, dorosłych chorych leczonych paliperidonem lub rysperydonem bądź też może być podany jako terapia u chorych odpowiadających wcześniej na leczenie paliperidonem lub rysperydonem *p.o.*, bez uprzedniej stabilizacji stanu schizofrenii lekami doustnymi, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji. Natomiast według wnioskowanego wskazania, palmitynianem paliperidonu mają być leczeni chorzy z nawrotem objawów psychiatrycznych (brak zdefiniowanego nasilenia) w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy (brak *compliance*), u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [redacted] – Xeplion 50 mg, 1 ampułko - strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;</li> <li>• [redacted] – Xeplion 75 mg, 1 ampułko - strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;</li> <li>• [redacted] – Xeplion 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;</li> <li>• [redacted] – Xeplion 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej*</b>	Lek dostępny na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa: „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperidonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.”
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

--	--

\* **Komentarz analityka Agencji:** brak szczegółowego doprecyzowania kategorii refundacyjnej;

Źródło: Dokumenty dołączone do wniosku o refundację;

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, przeszukano (data wyszukiwania: 02.07.2015 r.) strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj.: Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*), *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *New Zealand Guidance Group (NZGG)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, *Guidelines International Network (GIN)*, *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* oraz *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*. Odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej, w których leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe) wymienia się jako jedną z opcji leczenia schizofrenii (*NICE 2014, SIGN 2013, WFSBP 2013, LPIIG 2012, CADTH 2011, Jarema 2015*). W niektórych z nich (*NICE 2014, WFSBP 2013, Jarema 2015*) zaznaczono, że stosowanie długodziałających domięśniowych leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć u pacjentów, którzy woleliby stosować leki w takiej postaci lub w sytuacji, gdy u pacjenta stwierdzono niestosowanie się do leczenia. W większości rekomendacji jako przykład ww. technologii wymienia się olanzapinę, aripiprazol oraz rysperydon (*CADTH 2011, Jarema 2015, LPIIG 2012*), natomiast w przypadku trzech (*WFSBP 2013, Jarema 2015, CADTH 2011*) wskazuje się również na palmitynian paliperydonu.

Charakterystykę odnalezionych rekomendacji, odnoszących się do standardów terapii schizofrenii, przedstawiono w poniższej tabeli.

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie schizofrenii

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polska</b>  <b>Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG), 2012, Jarema 2015</b></p>	<p>Stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji</p>	<p>b.d.</p>	<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 kliniczne. Nie zaleca się zmiany leku u chorego o zadowolającym 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"> <li>• olanzapinę o przedłużonym działaniu (stosowaną u chorych, którzy uzyskali odpowiednią stabilizację choroby, podczas leczenia olanzapiną p.o.);</li> <li>• olanzapinę (p.o. w dawkach jednorazowych lub podzielonych, stosowanych w leczeniu objawów pozytywnych, objawów negatywnych, niepokoju, pobudzenia oraz bezsenności);</li> <li>• olanzapinę (i.m., stosowaną w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub pacjentów z epizodem manii);</li> <li>• <u>rysperydon o przedłużonym działaniu (stosowany u chorych z nawrotem choroby, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorego);</u></li> <li>• rysperydon (p.o., stosowany w leczeniu objawów negatywnych, pozytywnych i aktywizacji chorych);</li> <li>• 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);</li> <li>• amisulpryd (w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych i aktywizacji choroby);</li> <li>• aripiprazol (w terapii objawów negatywnych, przy uprzedniej złej tolerancji innych leków);</li> <li>• asenapinę (w celu leczenia epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I);</li> <li>• kwetiapinę (w leczeniu objawów negatywnych, średnim nasileniu objawów, objawów afektywnych oraz nasilonych objawów pozapiramidowych);</li> <li>• zyprasydon (w terapii objawów pozytywnych i negatywnych);</li> <li>• zyprasydon (iniekcja domięśniowa, stosowany w celu szybkiego opanowania pobudzenia u chorych na schizofrenię).</li> </ul> <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 z 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"> <li>• olanzapina o przedłużonym działaniu – należy monitorować masę ciała, poziom glukozy we krwi i profil lipidowy oraz przed wystąpieniem zespołu poiniekcyjnego - co najmniej 3 godz. po wstrzyknięciu;</li> <li>• rysperydon o przedłużonym działaniu – kontrola poziomu prolaktyny oraz objawów pozapiramidowych.</li> </ul> <p>W publikacji „Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu” z 2015 r. (Jarema 2015) autorzy podają, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu stanowi istotną opcję w leczeniu</p>





Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			zaburzeń psychicznych. Jako przykład tego typu leków wymieniane są: risperydon LAI, aripiprazol LAI, olanzapina LAI oraz <b>paliperidon LAI</b> . Autorzy prezentują również m.in.: wskazania do stosowania, zasady rozpoczynania i prowadzenia leczenia, dawkowanie, interakcje z innymi lekami czy wskazania refundacyjne ww. technologii.
<b>Wielka Brytania National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014</b>	Psychoza i schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	<p>Wybór leku przeciwpsychotycznego jest indywidualny dla każdego pacjenta i powinien być poprzedzony wywiadem z pacjentem, omówieniem korzyści terapeutycznych, a także możliwych działań niepożądanych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metabolicznych (np. przyrost masy ciała, cukrzyca),</li> <li>• pozapiramidowych (ataksja, dyskineza i dystonia),</li> <li>• sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT),</li> <li>• hormonalnych (wzrost stężenia prolaktyny),</li> <li>• innych (subiektywne odczucia związane ze stosowaniem leków).</li> </ul> <p>Ustalanie dawki leku powinno trwać 4-6 tygodni. Nie zaleca się stosowania dawki wysycającej leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>U pacjentów z nawrotem lub zaostrzeniem choroby zaleca się farmakoterapię połączoną z terapią poznawczo-behavioralną lub terapię rodzin.</p> <p>U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem drugiej generacji niebędącym pochodną klozapiny, zaleca się podanie klozapiny.</p> <p><u>Stosowanie domięśniowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu/długodziałających należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów, którzy woleliby stosować lek w takiej postaci, po ostrym napadzie choroby,</li> <li>• <u>w sytuacji, gdy priorytetem jest unikanie skrytego (zamierzonego lub nie) niestosowania się do planu leczenia.</u></li> </ul>
<b>Szkocja Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013</b>	Postępowanie w schizofrenii	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	Rekomendacje zalecają <u>leczenie zaostrzeń lub nawrotów schizofrenii</u> za pomocą: amisulprydu, <u>olanzapiny lub rysperydonu</u> . Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny i innych leków pierwszej generacji. Należy wziąć pod uwagę reakcję pacjenta na wcześniejsze leczenie. 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.
<b>Ogólnosiwiatowa World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2013</b>	Długoterminowe leczenie schizofrenii oraz postępowanie w przypadku skutków ubocznych leczenia antypsychotycznego	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	U osób chorych na schizofrenię zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego. W ramach farmakoterapii schizofrenii zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych FGA (ang. <i>first-generation antipsychotics</i> , FGA – <i>typical</i> – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, typowe) i SGA (ang. <i>second-generation antipsychotics</i> – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, atypowe). Stosowanie leków FGA i SGA przynosi podobny rezultat przy obniżeniu występowania objawów schizofrenii, jednak część dowodów naukowych wskazuje na <u>przewagę niektórych SGA (aripiprazol, rysperydon, olanzapina, klozapina, amisulpryd, sertindol) nad FGA w nieprzerwywaniu przez pacjentów leczenia oraz zapobieganiu nawrotom choroby</u> . Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i zależeć od wcześniejszych doświadczeń z danym produktem leczniczym oraz tolerancją na dane leczenie. <u>Okolo 40% pacjentów chorych na schizofrenię nie stosuje się do zaleceń leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi</u> . Jedną z głównych przewag stosowania leków w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych jest właśnie nie 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 stosuje się je w Wielkiej Brytanii i Australii. <u>Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA) w</u>

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>postaci długodziałających iniekcji domięśniowych to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rysperydon,</li> <li><b>palmitynian paliperydonu.</b></li> <li>embonian olanzapiny.</li> </ul> <p>Dostępne dowody naukowe nie wskazują na przewagę konkretnego leku lub konkretnej grupy leków przeciwpsychotycznych nad pozostałymi. Istnieją jednak dowody wskazujące na przewagę niektórych SGA w odczuwaniu przez pacjentów subiektywnego odczucia dobrego samopoczucia.</p>
<p><b>Kanada</b> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2011</p>	<p>Użycie atypowych leków przeciwpsychotycznych</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie przeglądu dowodów naukowych</p>	<p>Rekomendacja wyszczególnia dwie kategorie leków przeciwpsychotycznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leki pierwszej generacji – typowe (ang. <i>first-generation</i> antipsychotics, FGA - <i>typical</i>).</li> <li>Leki drugiej generacji – atypowe (ang. <i>second-generation</i> antipsychotics, SGA - <i>atypical</i>).</li> </ol> <p>Wytyczne wymieniają jako atypowe leki przeciwpsychotyczne dostępne w Kanadzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>arypiprazol,</li> <li>klozapina,</li> <li>olanzapina,</li> <li>paliperydon,</li> <li><b>paliperydon do iniekcji o przedłużonym działaniu,</b></li> <li>kwetiapina,</li> <li>rysperydon,</li> <li><b>rysperydon do iniekcji o przedłużonym działaniu,</b></li> <li>zyprazydon.</li> </ul> <p>Ponadto w Stanach Zjednoczonych Ameryki dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>asenapina,</li> <li>olanzapina o przedłużonym uwalnianiu,</li> <li>iloperydon.</li> </ul> <p>Natomiast w Unii Europejskiej dostępne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sulpiryd,</li> <li>amisulpryd.</li> </ul>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu schizofrenia w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we 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
dr n. med. Władysław	- Clopixol depot 200 mg/ml	Clopixol depot, Fluaxol depot,	Decaldol dep. 50 mg	Rispolept Consta, ZypAdhera	„Standardy leczenia farmakologicznego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we 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
<p><b>Sterna</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii</p>	<p>(10%) - Fluanxol depot 20 mg/ml (5%) - Decaldol 50 mg/ml (15%) - Rispolept Consta x 25 mg, x 37,5 mg, x 50 mg (50%) - ZypAdhera 210, 300, 405 mg (20%) Procent podano szacunkowo w grupie osób leczonych preparatami depot.</p>	<p>Decaldol</p>			<p>niektórych zaburzeń psychicznych” 2011 r. – rekomendacja dla Rispolept Consta oraz ZypAdhera</p>
<p><b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałeczki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii</p>	<p>Obecnie liczba pacjentów stosująca leki długodziałające we wskazaniu uporczywy brak współpracy tj. risperidone oraz olanzapina w postaci depot to ok. 4% - 6% wszystkich leczonych. W oparciu o dane sprawozdawcze NFZ liczba ta w 2014 roku wyniósł ok 6 700 pacjentów.</p>	<p>W praktyce klinicznej lek Xeplion będzie zastępować preparat Rispolept Consta i/lub risperidon w postaci doustnej, gdyż jego wcześniejsze podanie wymaga uprzedniej stabilizacji na risperidone w postaci doustnej lub w iniekcji.</p>	<p>Obecnie w Polsce we wskazaniu udokumentowany uporczywy brak współpracy w schizofrenii stosuje się dwa leki długodziałające w postaci iniekcji Rispolept Consta oraz Zypadhera. Koszt terapii dla pacjenta jest zbliżony i mieści się w granicy ok. 3 – PLN miesięcznie.</p>	<p>We wskazaniu uporczywy brak współpracy jedyne leki, dostępne w Polsce, które mogą poprawić stosowanie się do zaleceń lekarskich w terapii długoterminowej to Rispolept Consta oraz ZypAdhera. W przeciwieństwie do leków doustnych dają możliwość oceny stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich poprzez regularne wizyty w ambulatorium. Farmakoterapia lekami długodziałającymi stwarza możliwość oceny braku współpracy wobec braku odpowiedzi na konkretną formę leczenia, co przy lekach doustnych jest w Polsce niemożliwe.</p>	<p>Wytyczne, co do stosowania leków długodziałających zawarte są w: 1. Zaleceniach Konsultanta Krajowego ws. stosowania LPiI z dnia 31.01.2012 (risperidon, olanzapina w postaci długodziałającej) 2. W wielu wytycznych światowych towarzystw pojawiają się wzmianki na temat stosowania leków długodziałających w iniekcjach w przypadku braku współpracy chorego. Ekspert podał przykłady wytycznych odnoszących się do praktyki klinicznej w innych krajach niż Polska.</p>
	<p>Leczenie klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi o przedłużonym działaniu (flupentiksol, haloperidol, zuklopentiksol). Leczenie lekami II generacji o przedłużonym działaniu</p>	<p>Leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu (Consta) (patrz informacje w pkt 3) [oszacowania liczby osób z podanym wskazaniem i liczby nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku, uwzględnione w części</p>	<p>Leczenie haloperidolem o przedłużonym działaniu (Decaldol). Chodzi tu jedynie o cenę leku. Ponieważ koszty pośrednie leczenia lekami o przedłużonym działaniu są podobne przy różnych</p>	<p>Leczenie risperidonem o przedłużonym działaniu oraz leczenie olanzapiną o przedłużonym działaniu [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2015]</p>	<p>Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi II generacji o przedłużonym działaniu [Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M. (red.) ViaMedica, Gdańsk, 2015]</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we 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
	<i>(olanzapina = Zypadhera; risperidon = Consta) – ok. 8000 osób.</i>	dot. problemu zdrowotnego niniejszej AWA – przyp. analityka]	<i>lekach. Przy stosowaniu leków klasycznych dochodzą koszty wynikające z większego prawdopodobieństwa konieczności stosowania leków korygujących objawy uboczne (np. pozapiramidowe). Ryzyko tych kosztów jest mniejsze w przypadku stosowania leku II generacji o przedłużonym działaniu (jak np. paliperidon).</i>		
	<i>Leki neuroleptyczne (przeciwpyschotyczne) I i II generacji w postaci tabletek, płynów oraz iniekcji krótko (kilka godzin), średnio (48 godzin) i długo (2-4 tyg.) działających.</i>	<i>Wnioskowana technologia może stanowić uzupełnienie istniejących.</i>	<i>Typowy lek neuroleptyczny, haloperidol w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (Decaldol).</i>	<i>Dwa preparaty atypowych leków przeciwpyschotycznych 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).</i>	<i>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 przeciwpyschotycznych nowej generacji (risperidonu i olanzapiny). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na jego przydatność u chorych na schizofrenię i istotną skuteczność kliniczną, (Kim i wsp. 2012).</i>

\* opinia ekspercka otrzymana w 2013 r. w ramach wcześniejszej oceny Agencji leku Xeplion.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	LF	WOF	PO	DS
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A. Leki dostępne na receptę</b>											
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058029	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	577,80	606,69	634,36	634,36	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	Ryczałt	3,20
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058128		433,35	455,02	478,89	478,89			3,20
	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	5909991058227		288,90	303,35	323,43	319,26			7,37

PO – poziom odpłatności, DS – dopłata świadczeniobiorcy, WOF – wskazania objęte refundacją, LF – Limit finansowania, CHB – Cena hurtowa brutto, UCZ – Urzędowa cena zbytu,

[Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)]

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL Wnioskodawcy, jako komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto rysperydon w postaci iniekcji domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu. Jest to substancja rekomendowana we wszystkich odnalezionych wytycznych dot. leczenia schizofrenii lekami atypowymi. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ (z dn. 24 czerwca 2015 r.) do grupy leków drugiej generacji podawanych w iniekcji w schizofrenii należy również olanzapina. Jednakże zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym jest ona stosowana u pacjentów, u których m. in. uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem (gdzie stabilizacja ma być uzyskana podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem), dlatego nieprzyjęcie tej technologii jako komparatora jest uzasadnione. Jako komparator w analizie klinicznej Wnioskodawcy przyjęto również placebo, co umożliwiło przeprowadzenie szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Jednakże ze względu na fakt, iż dostępne są badania wysokiej jakości porównujące wnioskowaną technologię z alternatywnym leczeniem aktywnym (RIS-LAI), w ramach niniejszej AWA skupiono się na tym właśnie porównaniu.

W opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, do technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu należą również: Clopixol depot (dekanian zuklopentiksolu), Fluanxol depot (flupentiksol) oraz Decaldol (haloperidol) (szczegółowy opis opinii w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*). Ponadto jeden ze specjalistów wskazał Decaldol, jako technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez PP-LAI. W związku z powyższym w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono się do Wnioskodawcy z prośbą o przedstawienie wariantów AE i AWB, które uwzględniałyby haloperidol w iniekcji jako jeden z komparatorów. W odmownej odpowiedzi Wnioskodawca powołał się na populację wskazaną w przedmiotowym wniosku refundacyjnym, która obejmuje pacjentów, u których wcześniej uzyskano stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem. Należy tu zauważyć, że w *ChPL Decaldol* znajduje się zalecenie, aby przed jego podaniem pacjent otrzymał haloperidol doustny, co powoduje, iż nie stanowi on populacji zgodnej z wnioskowaną. Ponadto warto podkreślić, iż palmitynian paliperidonu należy do grupy leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (atypowych). Są to leki nowsze, które w praktyce klinicznej zastępują leki pierwszej generacji (typowe). Pomimo porównywalnej skuteczności leków atypowych i typowych profil bezpieczeństwa leków drugiej generacji jest znacznie lepszy. Rzadziej powodują one objawy niepożądane takie jak: objawy pozapiramidowe czy hiperprolaktynemię. Ponadto istnieją dowody naukowe, iż leki atypowe mogą być skuteczniejsze w zapobieganiu negatywnym i afektywnym objawom choroby (*Wright 2005*). Powyższe argumenty zostały również wskazane przez Wnioskodawcę. W związku z faktem, iż flupentiksol, haloperidol oraz dekanian zuklopentiksolu należą do grupy leków I generacji, analitycy Agencji zgadzają się ze stanowiskiem Wnioskodawcy i uznają nieprzyjęcie ich jako komparatorów za w pełni uzasadnione.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatora.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rysperydon LAI</li> <li>Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodny ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego;</li> <li>Refundowany i najczęściej stosowany w wybranej populacji;</li> <li>Dostępność badań RCT z porównaniem bezpośrednim;</li> <li>Celem szerszej oceny bezpieczeństwa, a także skuteczności klinicznej, można przeprowadzić również ocenę paliperidonu z placebo w ramach badań z randomizacją.</li> </ul>	<p><u>Wybór zasadny</u>; Rysperydon jest jedyną substancją, która: posiada postać długodziałających iniekcji, jest stosowana w schizofrenii u dorosłych pacjentów i umożliwia spełnienie warunków określonych we wnioskowanym wskazaniu tzn.: uzyskanie odpowiedniej stabilizacji podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem.</p>

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączonych zostało 12 opracowań wtórnych (wyszukiwanie aktualne na dzień 19.05.2015 r.), spośród których analitycy Agencji wybrali 2 (*Nussbaum 2012* z aktualizacją z 2013 r. oraz *Carter 2012*), które spełniały kryteria przeglądu systematycznego (wg



kryteriów Cooka) oraz zostały opublikowane po 2011 roku. Jedno z nieuwzględnionych opracowań (Gentile 2013) było przeglądem systematycznym, jednakże jego celem był przegląd dostępnych danych na temat działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych LPIIG. Wszystkie opracowania obejmowały badania pierwotne, które uwzględnione zostały w ramach oceny efektywności klinicznej wnioskowanej technologii w AKL Wnioskodawcy lub w ramach niniejszej AWA. W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania kontrolnego (wyszukiwanie z dn. 01.07.2015 r.), obejmującego bazy MEDLINE, Embase i The Cochrane Library, nie odnaleziono innych przeglądów wtórnych, w których oceniano by skuteczność i profil bezpieczeństwa PP-LAI w leczeniu schizofrenii. Wnioski autorów badań, opisanych w poniższej tabeli, wskazują na porównywalną efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa PP-LAI oraz RIS-LAI. W porównaniu z PLC wnioskowana technologia wykazuje IS skuteczność kliniczną.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną palmitynianu paliperydonu w leczeniu schizofrenii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Nussbaum 2012 (Nussbaum 2013)</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie nie było finansowane przez firmę farmaceutyczną. Jeden z autorów przeglądu był konsultantem lub był w inny sposób powiązany z firmami AstraZeneca, Janssen, Lilly, Pfizer i Lundbeck.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa PP-LAI w porównaniu do innych opcji terapeutycznych (lub PLC) stosowanych u chorych ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii (ang. <i>schizophrenia-like illness</i>).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Nie sprecyzowano (wyszukiwanie przeprowadzono w listopadzie 2009 r.).</p>	<p><b>Populacja:</b> Chorzy ze schizofrenią lub chorobami podobnymi do schizofrenii, bez względu na wiek i płeć.</p> <p><b>Interwencja:</b> Iniekcja przy użyciu PP-LAI (bez względu na dawkę) podawany w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej.</p> <p><b>Komparatory:</b> Inne leki przeciwpsychotyczne podawane w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej (bez ograniczeń odnośnie do dawki i sposobu administracji), PLC lub inne metody leczenia.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <b>Pierwszorzędowy:</b> Odsetek chorych z nawrotem objawów choroby lub u których nie wystąpiła istotna zmiana ogólnego stanu zdrowia. <b>Drugorzędowy:</b> Zmiana wyniku skal oceniających ogólny stan zdrowia i czas do wystąpienia nawrotów choroby.</p> <p><b>Metodyka:</b> Istotne badania z randomizacją; w przypadku badań o schemacie naprzemianległym (ang. <i>cross-over study</i>) włączano jedynie dane z okresu obserwacji do momentu pierwszej zmiany interwencji, jaką stosowano u chorych.</p> <p><b>Inne:</b> Nie stosowano ograniczeń ze względu na język publikacji.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 7 RCT (w 5 komparatorom było PLC, a w 2 RIS-LAI).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> <u>Skuteczność</u> <u>PP-LAI vs RIS-LAI</u> Odsetek chorych z klinicznie istotną zmianą stanu zdrowia był zbliżony w grupach PP-LAI w porównaniu do grup RIS-LAI. Różnica zmian całkowitego wyniku skali PANSS między analizowanymi grupami nie była IS. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku oceny zmian wyniku w skali CGI-S. Na podstawie metaanalizy danych z 2 badań nie odnotowano różnic między PP-LAI, a RIS-LAI w zmianie ogólnego wyn. ku skali PSP. <u>PP-LAI vs PLC</u> Niezależnie od dawki, stosowanie PP-LAI w porównaniu do PLC skutkowało IS większą częstością występowania klinicznie istotnej poprawy ogólnego stanu zdrowia (zdefiniowanej jako <math>\geq 30\%</math> redukcja wyn. ku skali PANSS), obliczone w wyniku metaanalizy danych z 4 badań ryzyko względne dla powyższego porównania wyniosło 0,79 (95% CI: 0,74; 0,85). We wszystkich badaniach w grupach PP-LAI w porównaniu do grup PLC 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>Bezpieczeństwo</u> <u>PP-LAI vs RIS-LAI</u> W terapii PP-LAI vs RIS-LAI podawanych w iniekcjach długodziałających nie odnotowano IS różnic między odsetkami chorych przerywających udział w badaniu, poza wycofaniem się z badania w wyniku braku skuteczności leczenia (częściej w grupie pacjentów stosujących PP-LAI w porównaniu do RIS-LAI – wynik nieistotny statystycznie). Łącznie w 2 badaniach odnotowano 6 zgonów, w tym 5 wystąpiło w grupach PP-LAI, a 1 w grupach RIS-LAI. <u>PP-LAI vs PLC</u> Na podstawie wyniku metaanalizy danych z 5 badań wykazano, że terapia PP-LAI w porównaniu do PLC wiązała się z IS 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 PP-LAI (vs PLC) raportowali istotnie większą zmianę masy ciała, MD = 1,34 (95% CI: 0,97; 1,70). W badaniach wystąpiły 2 zgony, oba wśród pacjentów przyjmujących PP-LAI.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W krótkim okresie leczenia PP-LAI w porównaniu do PLC wykazuje lepszą 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 PLC. PP-LAI podawany w stałych dawkach w zakresie 70-110 mg, co 4 tyg. charakteryzuje się porównywalną efektywnością kliniczną co RIS-LAI podawany raz na 2 tyg. w dawce 35 mg.</p>
<p><b>Carter 2012</b></p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd badań dotyczących skuteczności</p>	<p><b>Populacja:</b> Chorzy na schizofrenię</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 9 RCT: 5 w porównaniu z PLC, 3 w porównaniu z RIS-LAI i 1 porównujące</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> Do finansowania 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>klinicznej i tolerancji stosowania palmitynianu paliperydonu podawanego w iniekcji domięśniowej dorosłym chorym na schizofrenię oraz właściwości farmakologicznych paliperydonu istotne z punktu widzenia preparatu podawanego domięśniowo.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Od 1996 roku do 16 kwietnia 2012 r.</p>	<p><b>Interwencja:</b> PP-LAI podawany w iniekcji domięśniowej (w dawkach: 25, 50, 100 i 150 mg).</p> <p><b>Komparatory:</b> PLC, RIS-LAI (<i>p.o.</i> lub <i>i.m.</i>).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> 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><b>Metodyka:</b> 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>miejsce podania PP-LAI (w iniekcji do mięśnia naramiennego vs pośladowego).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Skuteczność</u> <u>PP-LAI vs RIS-LAI</u> W krótkim okresie leczenia (13 tyg.) terapia PP-LAI była nie mniej skuteczna niż terapia RIS-LAI pod względem wpływu na zmiany ogólnego wyniku skali PANSS.</p> <p><u>PP-LAI vs PLC</u> W krótkim okresie czasu PP-LAI podawany <i>i.m.</i> skuteczniej, w porównaniu do PLC, zmniejszał nasilenie objawów schizofrenii ocenianych według skali PANSS. W większości badań różnice między grupami były IS. W przypadku zmian punktacji skali PSP różnice między analizowanymi grupami obserwowano dla większości dawek PP-LAI (50, 100 i 150 mg), przy czym różnice były IS jedynie w 2 badaniach. W długim okresie leczenia stosowanie PP-LAI vs PLC wiązało się z wydłużeniem czasu do wystąpienia nawrotu choroby. Większą w porównaniu do PLC skuteczność PP-LAI potwierdzono w ocenie zmian wyniku skal PANSS, CGI-S i PSP.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> <u>PP-LAI vs RIS-LAI</u> Poważne działania niepożądane obserwowano z częstością 6,8% w grupie pacjentów stosujących PP-LAI i 4,8% w grupie przyjmujących RIS-LAI. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia psychotyczne, obserwowane odpowiednio z częstością 6,6% u pacjentów leczonych PP-LAI i 4,1% leczonych RIS-LAI. W badaniach zaobserwowano 3 zgony, 2 w grupie pacjentów leczonych PP-LAI i 1 RIS-LAI.</p> <p><u>PP-LAI vs PLC</u> W krótkim okresie czasu działania niepożądane obserwowano u podobnego odsetka chorych w grupach pacjentów stosujących PP-LAI w porównaniu do pacjentów przyjmujących PLC, przy czym częstość ich występowania zwiększała się wraz z dawką ocenianego leku. Z powodu działań niepożądanych leczenie przetrwano odpowiednio u 2-10% i 6-10% chorych z analizowanych grup. W krótkim okresie leczenia odnotowano 2 zgony (uznane jako prawdopodobnie związane z iniekcjami PP-LAI).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> PP-LAI wykazał IS skuteczność kliniczną (vs PLC) zarówno w krótkim, jak i długim okresie terapii. PP-LAI w porównaniu do długodziałającego RIS odznacza się co najmniej taką samą skutecznością w poprawie średniej punktacji skali PANSS. PP-LAI charakteryzuje się akceptowalnym stopniem tolerancji jego stosowania.</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych w dn. 19.05.2015 r. dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo w celu odnalezienia badań nieopublikowanych nawiązano kontakt z producentem oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych: *National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov* i *Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*. Wnioskodawca dokonał również przeglądu bibliografii, odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, a także przeprowadził wyszukiwanie materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych (m. in. *American Psychiatric Association, European Congress of Psychiatry*).

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii, zaimplementowanej w bazach informacji medycznych, zastosowano hasła odnoszące się do interwencji badanej (m. in.: *paliperidone palmitate, long-acting, intramuscular*). W trakcie przeszukiwania baz danych nie stosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, a także nie definiowano poszukiwanych punktów końcowych. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie predefiniowanych przez Wnioskodawcę kryteriów selekcji.

W celu weryfikacji AKL Wnioskodawcy dnia. 01.07.2015 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w bazach danych MEDLINE (via PubMed), EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji (m.in.: *paliperidone palmitate, intramuscular*). W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów zidentyfikowano jedną publikację (*Schreiner 2015*), opublikowaną po dacie złożenia wniosku, która opisywała wyniki badania PALMFlexS, uwzględnionego w AKL Wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W analizie klinicznej Wnioskodawcy selekcję badań pierwotnych wykonano w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli. Ewentualne uwagi analityków Agencji przedstawiono pod tabelą.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja*	Dorośli chorzy ze schizofrenią;	-
Interwencja**	Palmitynian paliperidonu podawany w postaci comiesięcznej iniekcji domięśniowej w zakresie zarejestrowanych dawek	-
Komparatory	Rysperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowych oraz placebo;	-
Punkty końcowe	Wyniki skal punktowych oceniających ciężkość objawów schizofrenii: 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> ), częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie i przerywania leczenia z powodu jego nieskuteczności, poprawę funkcjonowania chorych wg skali Mini-ICF-APP, zmianę wyników skali TSQM, zmianę samopoczucia pacjentów wg skali SWN-S, wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia chorych (wg skali SF-36 i EQ-5D). 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.	-
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	Badania, których wyniki opublikowano jedynie w postaci

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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 dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp.;	streszczeń - ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;	-

\* **Komentarz analityka Agencji:** Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowana technologia ma być stosowana u pacjentów, „u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”. W związku z powyższym zastosowane przez Wnioskodawcę kryteria włączenia dot. populacji obejmują znacznie szerszą grupę chorych niżeli jest to wnioskowane.

\*\* **Komentarz analityka Agencji:** Wnioski o refundację dotyczą następujących dawek: 50, 75, 100 oraz 150 mg i nie obejmują dawki 25 mg, dopuszczonej także do obrotu na terapię UE. Jednakże podanie konkretnych dawek jako kryterium włączenia, ograniczyłoby liczbę badań, włączonych do analizy, zarówno w porównaniu z RIS-LAI, jak i PLC. Ponadto w niektórych badaniach wyniki były podawane łącznie dla chorych przyjmujących paliperydon niezależnie od stosowanej dawki. W związku z powyższym, szersze przedstawienie tego kryterium włączenia jest uzasadnione.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w celu wykonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania paliperydonu, włączono 28 publikacji opisujących 15 badań pierwotnych, w tym:

- 3 badania RCT bezpośrednio porównujące PP-LAI vs RIS-LAI: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011*;
- 6 badań RCT porównujących PP-LAI vs PLC: *Gopal 2010*, *Hough 2010*, *Kramer 2010*, *Nasrallah 2010*, *Pandina 2010*, *Takahashi 2013*;
- 5 dodatkowych publikacji do badania *Hough 2010*: *Gopal 2011* prezentującą wyniki wydłużonej fazy badania oraz *Emsley 2012*, *Kozma 2011*, *Sliwa 2012* i *Sliwa 2014* przedstawiające wyniki analiz w podgrupach chorych, a także 4 analizy *post-hoc* w podgrupach chorych wyróżnionych w badaniu *Pandina 2010*: *Alphs 2011*, *Bossie 2011*, *Bossie 2011a* i *Sliwa 2011* oraz 3 analizy *post-hoc* do badania *Pandina 2011*: *Alphs 2013* (analiza w podgrupie pacjentów, wyróżnionych ze względu na rodzaj terapii doustnej w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem fazy z podwójnym zaślepieniem), *Fu 2014* i *Fu 2014a* (analizy w podgrupach pacjentów, wyróżnionych ze względu na odpowiednio: znaczną lub ciężką postać choroby oraz moment postawienia diagnozy);
- 1 badanie RCT porównujące dwa miejsca podawania paliperydonu domięśniowego (mięsień pośladkowy vs naramienny) – *Hough 2009*;
- 5 badań bez grupy kontrolnej: *Coppola 2012* i PALMFlexS (opisane w publikacjach *Hargarter 2015* i *Schreiner 2014*); w AKL Wnioskodawcy wykorzystano również z dodatkowych danych przedstawionych na stronie *clinicaltrials.gov*: PALMFlexS CT 2013, *Bressington 2015* i *Zhang 2015*.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę włączonych badań, w których technologia wnioskowana porównywana była z RIS-LAI lub z PLC. Dokładny opis pozostałych badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego porównujących wnioskowaną technologię z RIS-LAI lub PLC

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>PP-LAI vs RIS-LAI</b>				
<p><b>Fleischhacker 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (108 ośrodków w 19 krajach);</li> <li>dwuramienne;</li> <li>randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego z wykorzystaniem systemu IVRS);</li> <li>podwójnie zaślepienie - PLC dopasowane do PP-LAI, RIS-LAI i RIS p.o. (nie zastosowano zaślepienia jedynie w stosunku do osoby wydającej leki);</li> <li>okres obserwacji: 7 dni <i>screening</i> + 53 tyg. (faza podwójnie zaślepienia);</li> <li>hipoteza badawcza: <i>noninferiority</i> PP-LAI vs RIS-LAI;</li> <li>schemat grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>);</li> <li>utrata pacjentów z badania: 224 – grupa PP-LAI, 186 – grupa RIS-LAI; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 50, 75 lub 100 mg eq.), 1x mies. W 1 i 8 dn. – 50 mg eq., następnie dawki dopasowywane;</li> <li>RIS-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co 2 tyg., z suplementacją p.o. (RIS p.o. w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tyg.). W 8 i 22 dn. - 25 mg, potem dawka dopasowywana;</li> <li>PLC dopasowane do RIS-LAI, PP-LAI oraz RIS p.o.;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwparkinsonowskie (w dozwolonych maks. dziennych dawkach) jako leczenie ratunkowe w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS); doustny lorazepam (2-6 mg/dzień.) i inne krótko działające benzodiazepiny w stanach pobudzenia, lęku, zaburzeniach snu; doustny propanolol w przypadku akatyzzji; antydepresanty (z wyjątkiem nieselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwpadaczkowe;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie włączenia do badania, w przedziale: 60-120 pkt (włącznie),</li> <li>wskaźnik BMI w zakresie <math>\geq 15,0</math> kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>obecność ostrych objawów choroby;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia,</li> <li>zmniejszenie się w okresie pomiędzy <i>screeningiem</i>, a początkiem badania całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%,</li> <li>zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę <i>screeningu</i>,</li> <li>obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej,</li> <li>złotliwy zespół neuroleptyczny,</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania,</li> <li>oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 4 tyg. w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach,</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę;</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI N=379</li> <li>RIS-LAI N=368</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w skali PSP;</li> <li>odsetek chorych z poprawą w skali PSP;</li> <li>zmiana wyniku w skali CGI-S;</li> <li>odpowiedź na leczenie;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane (TEAEs – ang. <i>treatment-emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia, poważne TEAEs);</li> <li>zgony;</li> </ul>
<p><b>Li 2011</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Limited, Beijing,</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (10 ośrodków w Chinach);</li> <li>dwuramienne;</li> <li>randomizowane (randomizacja 1:1, wykonana za pomocą programu</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (50, 100 lub 150 mg eq.), 1x mies. W 1 i 8 dn. – odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq., potem dawka dopasowywana;</li> <li>RIS-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie <i>screeningu</i>, w przedziale: 60-120 pkt (włącznie),</li> <li>wskaźnik BMI <math>\geq 17,0</math> kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>obecność ostrych objawów choroby;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyników poszczególnych</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
PR China	<p>komputerowego, permutacja blokowa);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otwarte – brak zaślepienia; zaślepienie zastosowano jedynie w stosunku do osoby oceniającej wyniki;</li> <li>• okres obserwacji: 7 dni <i>screening</i> + 13 tyg.;</li> <li>• hipoteza badawcza: <i>noninferiority</i> PP-LAI vs RIS-LAI;</li> <li>• schemat grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>);</li> <li>• utrata pacjentów z badania: 64 – grupa PP-LAI, 38 – grupa RIS-LAI; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p>2 tyg., z suplementacją <i>p.o.</i> (RIS <i>p.o.</i> w dawce 1-6 mg dzien., przez pierwsze 4 tyg.).</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwparkinsonowskie w nagłym wypadku i w przypadku pogorszenia objawów pozapiramidowych (EPS) takie jak triheksyfenidyl, beznatropina, biperidyna; leki przeciwhistaminowe o właściwościach antycholinergicznym; benzodiazepiny (w dozwolonych maksymalnych dziennych dawkach), ale nie w czasie do 6 godzin przed jakimkolwiek pomiarem skuteczności i bezpieczeństwa; <math>\beta</math>-blokery; leczenie bezsenności (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon); miejscowe kremy znieczulające; antydepresanty (z wyjątkiem nioselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed <i>screeningiem</i>. <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki stabilizujące nastrój; leki przeciwparkinsonowskie; <math>\beta</math>-blokery; leki bez recepty; preparaty ziołowe o właściwościach psychoaktywnych.</li> </ul> </li></ul>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia,</li> <li>• zmniejszenie się, w okresie pomiędzy <i>screeningiem</i>, a początkiem badania, całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%,</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę <i>screeningu</i>,</li> <li>• obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej,</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania,</li> <li>• oporność na leczenie co najmniej 2 różnymi lekami przeciwpsychotycznymi,</li> <li>• przyjmowanie PP-LAI w okresie 10 mies. przed rozpoczęciem badania,</li> <li>• przyjmowanie innych preparatów medycznych: leków przeciwpsychotycznych w iniekcji w okresie 1 cyklu leczenia przed włączeniem do badania, klozapiny w okresie 3 mies. przed rozpoczęciem badania, rysperydonu w iniekcji w okresie 6 tyg. przed włączeniem do badania,</li> <li>• leczenie elektrowstrząsami w trakcie 60 dni przed <i>screeningiem</i>,</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę;</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI N=229</li> <li>• RIS-LAI N=223</li> </ul>	<p>podskal PANSS, oceniających objawy pozytywne, negatywne, ogólne objawy psychopatologiczne;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS (ang. <i>PANSS Marder factor scores</i>), w tym oceniających pozytywne i negatywne objawy, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję;</li> <li>• zmiana wyniku w skali PSP;</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGI-S;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane (TEAEs);</li> </ul>
<p><b>Pandina 2011</b> (Fu 2014, Fu 2014a, Alphas 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloośrodkowe (57 ośrodków w 14 krajach – w tym w Polsce);</li> <li>• dwuramienne;</li> <li>• randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, 1: 1, wykonana za pomocą programu komputerowego, z wykorzystaniem systemu IVRS);</li> <li>• podwójne zaślepienie - PLC</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (50, 100 lub 150 mg eq.), 1x mies. W 1 i 8 dn. - odpowiednio 150 mg eq. i 100 mg eq. leku, potem dawka dopasowywana;</li> <li>• RIS-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie (25, 37,5 lub 50 mg), podawany w iniekcji co 2 tyg., z suplementacją <i>p.o.</i> (RIS <i>p.o.</i> w dawce 1-6 mg dziennie, przez pierwsze 4 tyg.);</li> <li>• PLC dopasowane do RIS-LAI, PP-LAI oraz RIS <i>p.o.</i>;</li> </ul> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• całkowity wynik w skali PANSS, uzyskany w trakcie <i>screeningu</i>, w przedziale: 60-120 pkt;</li> <li>• <math>40 \text{ kg/m}^2 &gt; \text{BMI} \geq 17,0 \text{ kg/m}^2</math>;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>• zmniejszenie się, w okresie pomiędzy <i>screeningiem</i> a początkiem badania, całkowitego wyniku w skali PANSS o co najmniej 25%;</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę <i>screeningu</i>;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyników poszczególnych domen skali PANSS (ang. <i>PANSS Marder factor scores</i>), w tym oceniających pozytywne i negatywne objawy, dezorganizację myślenia, niekontrolowaną wrogość i pobudzenie oraz lęk i depresję;</li> <li>• zmiana wyniku w skalach: PSP,</li> </ul>



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dopasowane do PP-LAI, RIS-LAI i RIS p.o. (nie zastosowano zaślepienia jedynie w stosunku do osoby wydającej leki);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres obserwacji: 7 dni <i>screening</i> + 13 tyg. faza podwójnie zaślepiona;</li> <li>hipoteza badawcza: <i>noninferiority</i> PP-LAI vs RIS-LAI;</li> <li>schemat grup równoległych (ang. <i>parrallel-group trial</i>);</li> <li>utrata pacjentów z badania: 151 – grupa PP-LAI, 142 – grupa RIS-LAI; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>antydepresanty (z wyjątkiem nioselektywnych lub nieodwracalnych inhibitorów oksydazy monoaminowej) pod warunkiem, że były one stosowane w stabilnej dawce przez przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania; 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).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność lub występowanie w przeszłości poważnej lub niestabilnej choroby ogólnoustrojowej;</li> <li>istotne ryzyko popełnienia samobójstwa oraz agresywnego zachowania;</li> <li>oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne stosowane przez minimum 6 tyg. w klinicznie efektywnych, tolerowanych dawkach;</li> <li>przyjmowanie iniekcji paliperidonu w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania;</li> <li>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 włączeniem do badania;</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI N=606</li> <li>RIS-LAI N=608</li> </ul>	<p>CGI-S, SDS;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie;</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane (TEAEs, poważne TEAEs);</li> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>zgony;</li> </ul>
<b>PP-LAI vs PLC</b>				
<p><b>Takahashi 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical KK, Japan</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (70 ośrodków w 3 krajach);</li> <li>dwuramienne;</li> <li>randomizowane (w schemacie 1:1, brak opisu met. randomizacji);</li> <li>podwójne zaślepienie (leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki);</li> <li>okres obserwacji: 14 dni <i>screening</i> + 13 tyg. leczenia;</li> <li>hipoteza badawcza: <i>superiority</i> RIS-LAI vs PLC;</li> <li>schemat grup równoległych (ang. <i>parrallel-group trial</i>);</li> <li>utrata pacjentów z badania: 64 – grupa PP-LAI, 164 – grupa PLC; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI 75 mg <i>i.m.</i>;</li> <li>PLC;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 20</math> lat;</li> <li>potwierdzona schizofrenia wg kryteriów DSM-IV na <math>\geq 1</math> rok przed <i>screeningiem</i>;</li> <li>wynik w skali PANSS 60-120 pkt w momencie <i>screeningu</i> i rozpoczęcia badania</li> <li>udokumentowana tolerancja na paliperidon lub rysperydonu na początku badania lub tolerancja doustnej formy obu leków potwierdzona bezpośrednio w ramach <i>screeningu</i>;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pierwotne, aktywne schorzenie inne niż schizofrenia potwierdzone wg kryteriów DSM-IV, lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych w okresie 3 mies. przed <i>screeningiem</i>;</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI N=160</li> <li>PLC N=164</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku skali PANSS,</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku podskal PANSS i skali CGI-S,</li> <li>odpowiedź na leczenie (<math>\geq 30\%</math> redukcja całkowitego wyniku skali PANSS),</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Gopal 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (36 ośrodków w 5 krajach),</li> <li>czteroramienne,</li> <li>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),</li> <li>podwójne zaślepienie (leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawką),</li> <li>okres obserwacji: 7 dni screening +13 tyg. leczenia,</li> <li>hipoteza badawcza: <i>superiority</i> RIS-LAI vs PLC,</li> <li>schemat grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>),</li> <li>utrata pacjentów z badania: 47 – grupa PP-LAI 50 mg, 44 – PP-LAI 100 mg, 18 – PP-LAI 150 mg, 7 – PP-LAI 150 mg/PLC 31, 85 – grupa PLC; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI dawkach 50, 100, 150 mg eq. podawany w zastrzyku domięśniowym,</li> <li>PLC podawane w takiej samej formie jak PP-LAI</li> </ul> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Leki podawane w 4 iniekcjach: pierwsze 2 były- dnia 1 i 8, a następne – 1x mies.(w dniu 36 i 64);</p> <p>Wszystkie zastrzyki podawano w oba mięśnie pośladkowe (naprzemiennie).</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u></p> <p>LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed screeniowaniem); doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych; doustne benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych.</li> </ul> <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie leki przeciwpsychotyczne p.o. lub w iniekcji (z wyjątkiem analizowanych leków), lit, leki przeciwdrgawkowe, nieselektywne lub nieodwracalne inh bitory MAO.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) min. rok przed włączeniem do badania;</li> <li>wynik w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 pkt;</li> <li>BMI &gt; 17,0 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>dobry ogólny stan zdrowia (z wyłączeniem schizofrenii).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających screening;</li> <li>istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania i toku myślenia;</li> <li>oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w dawkach terapeutycznych (stosowanymi przez min 4 tyg);</li> <li>przyjmowanie innych leków: preparatów medycznych zabronionych w protokole, paliperidonu <i>i.m.</i>;</li> <li>nietolerancja rysperydonu, paliperidonu, Intralpidu lub któregokolwiek z ich składników;</li> <li>spadek punktacji wg skali PANSS o <math>\geq 25\%</math> w okresie pomiędzy screeniowaniem i początkiem badania;</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI 50 mg N=94</li> <li>PP-LAI 100 mg N=97</li> <li>PP-LAI 150 mg N=30</li> <li>PLC N=136</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyn ku w skali PSP, CGI-S;</li> <li>odpowiedź na leczenie.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>działania niepożądane</li> </ul>
<p><b>Hough 2010</b> (Emsley 2012, Kozma 2011, Gopal 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe (56 ośrodków w 9 krajach),</li> <li>dwuramienne,</li> <li>randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, a wdrożona za pomocą</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI w dawce indywidualnie dopasowanej (25, 50, 100 mg eq.) podawany w zastrzyku domięśniowym;</li> <li>PLC podawane w takiej samej formie jak paliperidon (20% Intralpid, 200 mg/ml).</li> </ul> <p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zastrzyki podawano w mięsień pośladkowy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18 do 65 lat;</li> <li>chorzy na schizofrenię zdiagnozowaną według kryteriów DSM-IV (z ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition</i>) co min. rok przed screeniowaniem;</li> <li>wynik w skali PANSS &lt; 120 pkt;</li> <li>chorzy stabilni oraz wykazujący objawy choroby;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia nawrotu choroby.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS;</li> <li>zmiana wyn ku w skali PSP.</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Johnson & Johnson	<p>interaktywnego systemu głosowego),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podwójnie zaślepione (leki dostarczane w postaci napełnionej strzykawki),</li> <li>• okres obserwacji: indywidualny dla każdego chorego [mediana czasu ekspozycji na PP-LAI: 171 dni (1-407), PLC: 105 dni (8-441)],</li> <li>• hipoteza badawcza: <i>superiority</i>,</li> <li>• schemat grup równoległych (ang. <i>parrallel-group trial</i>),</li> <li>• utrata pacjentów z badania: tak, brak podania przyczyny</li> </ul>	<p>(naprzemiennie). Zakończenie uczestnictwa w badaniu w przypadku nawrotu choroby lub wcześniejszego wycofania się chorego z badania;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę screeningu;</li> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania;</li> <li>• oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa właściwe schematy terapii różnymi lekami przeciwpsychotycznymi (stosowanymi przez min 4 tyg.);</li> <li>• przyjmowanie innych leków: rysperydonu długo działającego i.m. w ciągu 5 tyg. poprzedzających włączenie do badania, innych leków przeciwpsychotycznych, długo działających (działanie utrzymujące się przez 4 tyg.) w ciągu 28 dni przed screeningiem, doustnych leków przeciwpsychotycznych, leków stabilizujących nastrój lub innych leków na receptę lub dostępnych bez recepty w ciągu 2 dni poprzedzających badanie;</li> <li>• obecność istotnych przeciwwskazań medycznych;</li> <li>• przymusowe skierowanie do szpitala psychiatrycznego;</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI N=206</li> <li>• PLC N=204</li> </ul>	<p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane;</li> </ul>
<p><b>Kramer 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloośrodkowe (30 ośrodków w 6 krajach),</li> <li>• trzyramienne,</li> <li>• randomizowane (randomizacja w schemacie 1:1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego),</li> <li>• podwójnie zaślepione (PLC dopasowane do leku),</li> <li>• okres obserwacji: 9,1 tyg. (obliczony przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych),</li> <li>• hipoteza badawcza:</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI w dawkach 50, 100 mg eq. podawany <i>i.m.</i>;</li> <li>• PLC w takiej samej formie jak PP-LAI;</li> </ul> <p><u>Dawkowanie:</u> 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"> <li>• wiek od 18 do 65 lat;</li> <li>• 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 screeningowym badania;</li> <li>• wynik w skali PANSS w przedziale: 60 – 120 punktów (łącznie);</li> <li>• wskaźnik BMI w zakresie: 15 – 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu;</li> <li>• zdolność do potwierdzenia zgody na hospitalizację trwającą 14 dni;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych ( w tym od nikotyny oraz kawy) w ciągu 3 mies. poprzedzających fazę screeningu;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych osiągających poszczególne kategorie wyników w skali CGI-S;</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane;</li> </ul>



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p><i>superiority</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat grup równoległych (ang. <i>parrallel-group trial</i>),</li> <li>• utrata pacjentów z badania: 65 grupa PP-LAI, 57 – grupa PLC; wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne ryzyko popełnienia samobójstwa i agresywnego zachowania;</li> <li>• oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w dawkach terapeutycznych (stosowanymi przez min 4 tyg);</li> <li>• przyjmowanie innych leków: paliperydonu i.m. (przez 10 mies. poprzedzających screening), rysperydonu długo działającego i.m. w ciągu 100 dni poprzedzających screeningu, innych leków przeciwpsychotycznych długodziałających, fluoksantyny lub inhibitorów monoaminooksydazy (MAOIs) w ciągu 1 mies. lub klozapiny w ciągu 3 mies. przed screeniowaniem, substancji, mogących mieć wpływ na absorpcję, metabolizm lub wydzielanie leków stosowanych w badaniu;</li> <li>• ekspozycja na terapię eksperymentalną;</li> <li>• niedawne przypadki poważnej lub niestabilizowanej choroby innej niż schizofrenii;</li> <li>• alergia na rysperydon lub paliperydon;</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI 50 mg N=79</li> <li>• PP-LAI 100 mg N=84</li> <li>• PLC N=84</li> </ul>	
<p><b>Nasrallah 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wielośrodkowe (38 ośrodków w 5 krajach),</li> <li>• czteroramienne,</li> <li>• randomizowane (w schemacie 1:1:1:1),</li> <li>• podwójne zaślepienie (PLC dopasowane do leku),</li> <li>• okresie obserwacji: 7 dni screening + 13 tyg. leczenia,</li> <li>• hipoteza badawcza: <i>superiority</i>,</li> <li>• schemat grup równoległych (ang. <i>parrallel-group trial</i>),</li> <li>• utrata pacjentów z badania: 79 – grupa PLC, 175 – grupa PP-LAI, wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI w dawkach 25,50, 100 mg eq. podawany <i>i.m.</i> (naprzemiennie w oba mięśnie pośladkowe),</li> <li>• PLC podawane w takiej samej formie jak paliperydon (Intralipid, 2007).</li> </ul> <p><u>Dawkowanie:</u> Wszystkim chorym podano 4 zastrzyki domięśniowe z PP-LAI lub PLC: pierwsze dwa zastrzyki - w dniu 1 i 8, następne dwa - w dniach 36 i 64.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 screeningu;</li> <li>• wyn k w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 pkt;</li> <li>• wskaźnik BMI &gt; 15,0 kg/m<sup>2</sup>;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (m.in.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających screening;</li> <li>• istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania lub myślenia;</li> <li>• oporność na leczenie – brak odpowiedzi na dwa różne leki przeciwpsychotyczne;</li> <li>• przyjmowanie innych leków: PP <i>i.m.</i>, przeciwpsychotycznych, długo działających w ciągu 60 dni przed screeniowaniem, leków przeciwpsychotycznych <i>p.o.</i>, nieselektywne i nieodwracalne</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali PSP i CGI-S;</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>inhibitory monoaminoooksydazy, przyjmowane w ciągu 4 tyg. przed screeniem, preparatów antydepresyjnych, z wyłączeniem antydepresantów przyjmowanych w stabilnej dawce w ciągu 30 dni przed screeniem, <math>\beta</math>-blokerów, poza stosowaniem ich do kontroli ciśnienia, które zostało ustabilizowane przed screeniem, 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;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ekspozycja na terapię eksperymentalną lub środek biologiczny lub stosowanie urządzenia medycznego, będącego w fazie badań;</li> <li>• elektrowstrząsy w ciągu 60 dni przed screeniem;</li> <li>• złośliwy zespół neuroleptyczny;</li> <li>• spadek punktacji wg skali PANSS o <math>\geq 25\%</math> w okresie pomiędzy screeniem i początkiem badania;</li> <li>• ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI 25 mg N=130</li> <li>• PP-LAI 50 mg N=129</li> <li>• PP-LAI 100 mg N=131</li> <li>• PLC N=127</li> </ul>	
<p><b>Pandina 2010</b> (Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a i Sliwa 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Johnson &amp; Johnson</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wielośrodkowe (72 ośrodki w 8 krajach),</li> <li>• dwuramienne,</li> <li>• randomizowane (randomizacja blokowa ze stratyfikacją, ze względu na ośrodek leczenia, w schemacie 1:1:1:1, wykonana za pomocą programu komputerowego, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego),</li> <li>• podwójne zaślepienie (leki dostarczane w postaci opakowanej, napełnionej strzykawki),</li> </ul>	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PP-LAI w dawkach 25, 100, 150 mg eq. podawany <i>i.m.</i></li> <li>• PLC podawane w takiej samej formie jak paliperydon (20% Intralipid, 200 mg/ml).</li> </ul> <p><u>Dawkowanie:</u> Pierwszy zastrzyk w miesiąc naramienny; kolejne trzy dawki - w 8, 36 i 64 dniu w miesiąc naramienny bądź pośladowy. Miejsca iniekcji zmieniano przy każdej wizycie.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u> LEKI DOZWOLONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preparaty antydepresyjne (pod warunkiem ich stosowania w stabilnej dawce przez okres 30 dni przed screeniem), doustne benzotropina i biperydon w celu leczenia objawów pozapiramidowych, doustne</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• 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 screeningowym badań;</li> <li>• objawy ciężkiego zaostrzenia choroby;</li> <li>• wynik w skali PANSS w przedziale: 70 – 120 pkt;</li> <li>• zdolność do potwierdzenia zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• główne zdiagnozowane schorzenie według osi I DSM-IV inne niż schizofrenia;</li> <li>• zdiagnozowane (wg DSM-IV) uzależnienia od substancji aktywnych w ciągu 3 mies. poprzedzających screening;</li> <li>• istotne ryzyko (w ocenie badacza) popełnienia samobójstwa oraz zabójstwa, agresywnego zachowania i toku myślenia;</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w skali PSP;</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGI-S;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość snu;</li> <li>• senność w ciągu dnia.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>okres obserwacji: 7 dni screening + 13 tyg. leczenia,</li> <li>hipoteza badawcza: <i>superiority</i>,</li> <li>schemat grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>),</li> <li>utrata pacjentów z badania: 93 – grupa PLC, 226 – grupa PP-LAI, wraz z podaniem przyczyny;</li> </ul>	<p>benzodiazepiny w maksymalnych dozwolonych dawkach dziennych, triheksyfenidol, antyhistaminowe leki o właściwościach antycholinergicznym (jeśli objawy pozapiramidowe pojawiły się lub nasiliły w trakcie badania).</p> <p>LEKI ZABRONIONE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieselektywne lub nieodwracalne inhibitory MAO.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oporność na leczenie – brak odpowiedzi na leczenie dwoma preparatami przeciwpsychotycznymi, w maks. tolerowanych dawkach (stosowanymi przez min 4 tyg.);</li> <li>przyjmowanie innych leków: preparatów medycznych zabronionych w protokole;</li> <li>nietolerancja rysperydonu, paliperydonu, Intralpidu lub któregośkolwiek z ich składników;</li> <li>złśliwy zespół neuroleptyczny;</li> <li>niedawne przypadki poważnej lub nieustabilizowanej choroby systemowej;</li> <li>chorobliwa otyłość (BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>);</li> <li>okoliczności, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia częstoskurczu typu <i>tor-sade de pointes</i> lub nagłej śmierci;</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PP-LAI N=488</li> <li>PLC N=164</li> </ul>	

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja/metoda pomiaru punktu końcowego
<b>Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS (oraz zmiana wyniku dla poszczególnych jej podskal i domen)</b>	<p>Określana za pomocą skali PANSS. Wyniki podawano jako uśrednioną różnicę wyniku względem wartości początkowych, dla wszystkich chorych w danej grupie. Różnica ta była mierzona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>między początkiem a końcem badania (dzień 92 lub ostatnie dostępne oszacowanie z zaślepienia okresu) (PP-LAI vs PLC: <i>Gopal 2010</i>);</li> <li>między początkiem a końcem badania (PP-LAI vs PLC: <i>Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i>);</li> <li>między początkiem badania a ostatnim pomiarem w fazie podwójnie zaślepienia (PP-LAI vs PLC: <i>Hough 2010</i>; PP-LAI vs RIS-LAI: <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i>).</li> </ul>
<b>Zmiana wyniku w skali PSP</b>	Ocena poprawy problemów oraz wyników leczenia chorych w zakładach opieki dziennej, za pomocą skali PSP (PP vs PLC: <i>Nasrallah 2010, Pandina 2010, Gopal 2010, Hough 2010</i> ; PP-LAI vs RIS-LAI: <i>Fleischhacker 2012</i> ).
<b>Zmiana wyniku w skali CGI-S</b>	Ocena polega na określeniu stopnia ciężkości choroby w danym momencie za pomocą skali CGI-S (PP vs PLC: <i>Gopal 2010, Nasrallah 2010 i Pandina 2010</i> ; PP-LAI vs RIS-LAI: <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> ).
<b>Zmiana wyniku w skali SDS</b>	Ocena zmian w objawach negatywnych schizofrenii za pomocą skali SDS (PP-LAI vs RIS-LAI: <i>Pandina 2011</i> ).
<b>Odpowiedź na leczenie (odsetek chorych wykazujących odpowiedź na leczenie)</b>	Definiowana jako co najmniej 30% redukcja całkowitego końcowego wyniku w skali PANSS, względem wartości wyjściowej (PP vs PLC: <i>Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010</i> ; PP-LAI vs RIS-LAI: <i>Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011</i> ).
<b>Czas do wystąpienia nawrotu choroby</b>	Definiowany jako spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizacja (przymusowa lub dobrowolna) z powodu objawów schizofrenii;</li> </ul>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Punkt końcowy	Definicja/metoda pomiaru punktu końcowego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>25% wzrost całkowitej punktacji w skali PANSS w czasie dwóch następujących po sobie ocen u pacjentów z wynikiem &gt; 40 pkt uzyskanym podczas randomizacji lub wzrost o 10 pkt u chorych z wynikiem ≤40 uzyskanym podczas randomizacji;</li> <li>rozmyślne samookaleczenie lub agresywne zachowanie, myśli samobójcze lub chęć zabicia innego człowieka i klinicznie istotne agresywne zachowanie;</li> </ul> <p>Wzrost ustalonych wcześniej poszczególnych pkt 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 (PP-LAI vs PLC: Hough 2010).</p>

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<b>Skala PANSS</b> (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )	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. 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> ) <u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyników w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia.	Brak uwag
<b>Skala PANNS Marder factor scores</b>	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-łękowej. Stosuje się tu również 7 stopni ciężkości objawów psychopatologicznych. <u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyników w tej skali jest równoznaczne z pogorszeniem stanu chorego i nasileniem objawów schorzenia.	Brak uwag
<b>Skala PSP</b> (ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> )	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. 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. <u>Interpretacja wyniku:</u> Zwiększenie wyniku oznacza poprawę funkcjonowania chorego, w wyżej wymienionych obszarach, zaś spadek oceny to pogorszenie funkcjonowania.	Brak uwag
<b>Skala CGI-S</b> (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i> )	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. Dopuszczalne odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie najniższa wartość oznacza brak choroby natomiast maksymalna odpowiada najcięższemu z możliwych przebiegów schorzenia <u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie się stanu chorego.	Brak uwag
<b>Skala SDS</b> (ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i> )	Na ocenę w skali SDS składają się cztery kryteria podstawowe. 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. Drugie kryterium oceny polega na ustaleniu występowania 2 lub więcej z wymienionych w pierwszym kryterium objawów na przestrzeni poprzedzających 12 mies. Trzecie kryterium polega na ustaleniu, czy powyższe objawy mają charakter pierwotny (są	<i>Źródło: Citak 2006</i>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
	<p>bezpośrednim następstwem choroby, nie zaś przyjmowanych leków albo innych czynników). 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.</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego.</p>	
<p><b>Skala SAS</b> (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>)</p>	<p>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.</p> <p><u>Interpretacja wyniku:</u> Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu chorego.</p>	<p>Źródło: Janno 2005</p>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania włączone do AKL Wnioskodawcy dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii PP-LAI w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów. Trzy główne badania, w których wnioskowaną technologię porównywano z aktywnym komparatorem (RIS-LAI) były badaniami RCT, wśród których jedynie *Li 2011* nie było podwójnie zaślepienie (zaślepienie zastosowano jedynie w odniesieniu do osoby oceniającej uzyskiwane wyniki). Pozostałe badania RCT (*Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010, Takahashi 2013*) porównywały PP-LAI z PLC i wszystkie przeprowadzone zostały w metodyce podwójnego zaślepienia. Na podstawie hierarchii jakości badań, określonej w Wytycznych Agencji, wszystkie ww. badania należały do rodzaju IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją).

Większość badań charakteryzowała się wysoką jakością ocenianą w skali Jadad (5/5 pkt). Jedynie w przypadku badań: *Nasrallah 2010* oraz *Takahashi 2013* punktacja została obniżona o 1 pkt, ze względu na brak dokładnego opisu metody zaślepienia. Ponadto ze względu na fakt, iż badanie *Li 2011* było badaniem otwartym, jego ocena wg ww. skali wyniosła 3/5pkt.

Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PP-LAI vs RIS-LAI zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *non-inferiority* paliperidonu względem rysperydonu, z wartością  $\delta$  (delta – ang. *non-inferiority margin*) ustaloną na poziomie 5 pkt (*Pandina 2011, Fleischhacker 2012*) lub 5,5 pkt (*Li 2011*) w skali PANSS. Natomiast wszystkie badania porównujące technologię wnioskowaną z PLC zaprojektowano w oparciu o hipotezę *superiority*.

We wszystkich badaniach porównujących PP-LAI vs RIS-LAI, dla głównego punktu końcowego przeprowadzono analizę zgodną z protokołem (ang. *per-protocol analysis*). Natomiast dla drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono analizę ITT. Ocena bezpieczeństwa we wszystkich tych badaniach została przeprowadzona na populacji obejmujących wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Szczegółowy opis populacji, w których przeprowadzono analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Definicje populacji dla badań porównujących PP-LAI vs RIS-LAI, w których przeprowadzono poszczególne analizy

Badanie	<i>Fleischhacker 2012</i>	<i>Li 2011</i>	<i>Pandina 2011</i>
Typ analizy	Główny punkt końcowy – ocena <i>per-protocol</i> : chorzy, którzy otrzymali $\geq 4$ iniekcje (leku lub PLC) w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem, a czas pomiędzy dwoma iniekcjami nie przekroczył 35 dni oraz mieli wykonany pomiar początkowy oraz $\geq 1$ pomiar dla gł. punktu końcowego po przeprowadzeniu procesu randomizacji, bez poważnych naruszeń protokołu;	Główny punkt końcowy – ocena <i>per-protocol</i> : chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali $\geq 2$ iniekcje leków, a czas pomiędzy nimi nie przekroczył 35 dni dla PP-LAI i 21 dni dla RIS-LAI oraz mieli wykonany pomiar początkowy oraz $\geq 1$ pomiar dla gł. punktu końcowego, mieli $\geq 5$ tyg. ekspozycji na badany lek, bez poważnych naruszeń protokołu;	Główny punkt końcowy – ocena <i>per-protocol</i> : chorzy, którzy mieli wykonany pomiar początkowy oraz $\geq 1$ pomiar dla gł. punktu końcowego, z min. czasem ekspozycji na leczenie z fazy podwójnie zaślepieniej 36 dni, bez poważnych naruszeń protokołu (włącznie z błędami w przydziale interwencji i stosowaniu zabronionych preparatów);
	Pozostałe punkty końcowe – analiza ITT: chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku i mieli wykonany (oprócz początkowego) $\geq 1$ pomiar dla oceny skuteczności (dla <i>Fleischhacker 2012</i> i <i>Pandina 2011</i> - w trakcie fazy z podwójnym zaślepieniem);		
	Ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku;		

W ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki retrospektywnego badania *Bressington 2015*, które było badaniem jednoramiennym, ocenionym na podstawie hierarchii jakości, określonej w Wytycznych Agencji, jako IVA (seria przypadków – badania *pretest/posttest*). W badaniu tym porównywano częstości hospitalizacji pacjentów na rok przed przejściem na terapię paliperydonem oraz po roku takiej terapii.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy oraz uwzględnionych w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a także szerszy opis badań RIS-LAI vs PLC, przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia dot. przeglądu, a także przeprowadzonej analizy:

- W badaniach *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano nie mniejszą (*non-inferiority*) skuteczność paliperydonu w porównaniu do rysperydonu, podczas gdy w badaniu *Fleischhacker 2012* kryterium „*non-inferiority*” nie zostało spełnione – paliperydon okazał się mniej skuteczny od rysperydonu; jednak należy



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychicznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

zaznaczyć, że w tej próbie stosowano 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 w badaniu Fleischhacker 2012 zastosowano suboptymalną dawkę inicjującą paliperydonu oraz podanie w miesiąc pośladowy, przez co nie osiągnięto wymaganego stężenia leku, bazując na tych wynikach zaprojektowano kolejne próby z randomizacją, gdzie zastosowano optymalne, zalecane dawki inicjujące podawane w miesiąc naramienny – Li 2011 i Pandina 2011;

- W przypadku porównania paliperydonu z placebo w poszczególnych próbach klinicznych (w 4 z 6 badań), gdzie chorzy otrzymywali stałą dawkę, a niedostosowywaną do objawów – tzn. część mogła otrzymać za wysoką, a część za niską, przedstawiono oddzielną ocenę dla różnych dawek leku, co nie odzwierciedla praktyki klinicznej, natomiast w badaniu Takahashi 2013 lek podawano w zalecanej schemacie dawkowania, uwzględniając dawki inicjujące oraz podstawową dawkę podtrzymującą 75 mg eq., nieobecną w innych próbach z placebo. Jedynie w badaniu Hough 2010 zastosowano dostosowanie dawkowania paliperydonu do objawów;
- W niektórych badaniach dane dotyczące pojedynczych działań niepożądanych przedstawione były na wykresach, w związku z tym konieczne było ich odczytanie, co wprowadza ryzyko niedokładnego oszacowania tych danych;
- W przypadku wyników ciągłych w niniejszym raporcie jako miarę efektu pomiędzy lekiem a placebo zastosowano prostą różnicę średnich, bez dopasowywania do innych parametrów, natomiast autorzy badań do statystycznej oceny wyników wykorzystywali model ANCOVA z czynnikami dopasowania; w związku z tym w analizie niektórych punktów końcowych (np. porównanie zmiany wyniku podskali PANSS oceniającej negatywne objawy pomiędzy grupą leczoną 25 mg eq. paliperydonu a grupą placebo w badaniu Nasrallah 2010) pojawia się niezgodność istotności wykonanych obliczeń z wynikami pochodzącymi bezpośrednio z badań;
- W badaniu Gopal 2010 nastąpił błąd w schemacie podawania leku (zaburzona została liczba pacjentów w grupie otrzymującej 150 mg eq. paliperydonu). W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących oceny skuteczności dla tej grupy (podano jedynie wartość zmiany wyniku skali PANSS);
- W badaniu Fleischhacker 2012 z analizy ITT wykluczono dane pochodzące od pacjentów z dwóch ośrodków, z Węgier (n = 2) i Polski (n = 53), z powodu naruszenia zasad dobrej praktyki klinicznej (GCP), nie wykluczono natomiast danych od 177 pacjentów, którym w wyniku błędu w interaktywnym systemie głosowym podano placebo zamiast rysperydonu w 8. dniu badania (błąd ten nie został uznany za poważne złamanie protokołu);
- Z powodu braku niektórych danych w badaniu Gopal 2010 (brak SD zmian, brak szczegółowej istotności prezentowanych wyników, brak wartości końcowych) konieczne było samodzielne obliczenie pośrednich danych lub korzystanie z informacji z przeglądu systematycznego Citrome 2010;
- Próby kliniczne bez randomizacji uwzględnione w poszerzonej ocenie efektywności klinicznej przedstawiały dane dotyczące efektów terapeutycznych paliperydonu w sposób ograniczony, często z uwagi na ich metodologiczne założenia – głównym celem badania Hough 2009 było porównanie bezpieczeństwa różnych miejsc podawania paliperydonu, w badaniu Bressington 2015 retrospektywnie oceniano częstość hospitalizacji w trakcie terapii PP w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem stosowania tego leku, w badaniu Coppola 2012 ocenę skuteczności potraktowano marginalnie, skupiając się na ocenie farmakokinetyki i analizie bezpieczeństwa, a z próby Hough 2010 w tej części raportu przedstawiono jedynie dane z etapu przejściowego i fazy ustalania dawki. Odnaleziono natomiast także 2 prospektywne badania kohortowe, które w sposób wiarygodny oceniały skuteczność terapii paliperydonem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (PALMflexS i Zhang 2015).

Analitycy Agencji zgadzają się z ww. ograniczeniami. Poniżej przedstawiono dodatkowe ograniczenia, zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- w badaniu Fleischhacker 2012 analizowano skuteczność i bezpieczeństwo palmitynianu paliperydonu w dawkach 25, 50, 75 lub 100 mg, w porównaniu z RIS-LAI. Wyniki dla grupy przyjmującej paliperydon są przedstawione łącznie, niezależnie od dawki, co oznacza włączenie do analizy wyników dla chorych nieobjętych wnioskiem refundacyjnym (dawka 25 mg nie jest przedmiotem niniejszej oceny). Ponadto zastosowanie mniejszej dawki wiązało się z o połowę mniejszą średnią zastosowaną dawką tego leku w porównaniu z innymi badaniami (63,5 mg eq. vs >100 mg eq.), co może wpływać na wyniki uzyskane w grupie PP-LAI. Dodatkowo w badaniu tym stosowano mniejsze dawki inicjujące terapię, a także podawano ocenianą interwencję w miesiąc pośladowy, co ma wpływ na farmakokinetykę leku. Jednakże, pomimo ograniczenia wiarygodności uzyskanych wyników, zdecydowano się je uwzględnić

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychicznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

w ramach niniejszej AWA, zakładając podejście konserwatywne. Należy również zauważyć, że w badaniu tym nie stosowano PP-LAI w dawce 150 mg.;

- w badaniu *Li 2011* zdecydowaną większość pacjentów stanowiła populacja azjatycka, co może wpływać na wiarygodność zewnętrzną badania, jednakże należy mieć tu na uwadze, iż w *ChPL Xeplion* podano, że nie ma zaleceń dot. dostosowywania dawki produktu leczniczego Xeplion ze względu na rasę czy płeć;
- w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* badaną grupę chorych stanowili pacjenci z ostrą postacią schizofrenii, co jest populacją zawężoną w stosunku do wnioskowanej i stanowi ograniczenie niniejszej analizy, ponieważ wpływa na wiarygodność zewnętrzną badania.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej Wnioskodawca przeprowadził syntezę jakościową dla wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego, a we właściwej części przedłożonej AKL zaprezentowano ich stabelaryzowane wyniki. Ponadto dla wszystkich punktów końcowych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa, przeprowadzono metaanalizę wyników z badań, w których były one raportowane. Warunkiem przeprowadzenia syntezy ilościowej było stwierdzenie podobieństwa badań, dotyczącego ich metodyki, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i przyjętych 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 wartość parametru P była mniejsza niż 0,1. W tym przypadku obliczenia wykonywano metodą efektów zmiennych (ang. *random effect model*) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości w podgrupach (w celu oceny wpływu niepewności parametrów na wyniki końcowe). W ramach syntezy ilościowej wyników wykonywano także metaanalizę metodą odwrotnych wariancji (z wykorzystaniem wartości różnicy zmian w skali PANSS, bądź odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie, otrzymanych na podstawie danych z badań). Wszystkie metaanalizy wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0*.

Ograniczenia związane z przedstawionymi wynikami analizy zarówno zidentyfikowane przez Wnioskodawcę jak i przez analityków Agencji przedstawiono w rozdziale *Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy*.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami w tabelach zapisano **po grubioną czcionką**.

#### PP-LAI vs RIS-LAI

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego przez Wnioskodawcę odnaleziono 3 badania RCT, porównujące bezpośrednio PP-LAI z RIS-LAI (oba podawane *i.m.*) w populacji chorych ze schizofrenią. Były to badania: *Fleischhacker 2012*, *Li 2011* oraz *Pandina 2011*, a także analizy *post-hoc* dla badania *Pandina 2011: Alphs 2013*, *Fu 2014* oraz *Fu 2014a*.

We wszystkich ww. badaniach RCT, w obu ramionach zaobserwowano zmniejszenie stopnia nasilenia objawów choroby, mierzonego jako zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. W większości badań różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami nie były IS. Wyjątek stanowił wyniki uzyskany w badaniu *Fleischhacker 2012*, w którym dla oceny wykonanej w 13 tyg., w grupie PP-LAI zaobserwowano istotnie mniejsze zmniejszenie nasilenia objawów choroby niżeli w grupie RIS-LAI [MD=2,83 (95% Ci: 0,07; 5,59), p=0,04]. Ponadto również wyniki analizy dla populacji ITT, przeprowadzonej w badaniu *Li 2011* wykazały uzyskanie istotnie mniejszej redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS w grupie otrzymującej PP-LAI niżeli w grupie RIS-LAI (MD=4,0 (95% Ci: 0,89; 7,13)). Należy zauważyć, iż w przypadku badań *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, iż paliperydon LAI ma nie gorszą skuteczność niż rysperydon LAI (górny zakres przedziału ufności był mniejszy niż założone wcześniej wartości  $\delta$ ). Natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione [MD= 2,6 (95% Ci: -0,61; 5,84),  $\delta=5,0$ ]. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano także dla redukcji wyniku podskali oraz domeny skali PANSS, oceniających objawy pozytywne choroby (badanie *Li 2011*). W obu przypadkach w grupie PP-LAI zaobserwowano mniejszą redukcję nasilenia objawów choroby względem wartości otrzymanej w grupie



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

kontrolnej [podskala PANSS: MD=1,2 (95% CI: 0,21; 2,14); domena PANSS: MD=1,4 (95% CI: 0,24; 2,61)]. Przewagę PP-LAI nad RIS-LAI w uzyskaniu poprawy w stopniu nasilenia objawów choroby uzyskano jedynie w badaniu *Pandina 2011*, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były IS. Wnioskodawca przeprowadził również metaanalizy, które dla zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS oraz dla zmiany wyniku domeny PANSS oceniającej pozytywne objawy choroby, nie wykazały IS różnic pomiędzy badanymi interwencjami.

Wyniki powyższych badań wykazały również niewielką poprawę stanu chorych w obu badanych grupach (z przewagą RIS-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 IS mniejsze zmniejszenie się ciężkości stanu chorego w grupie PP-LAI względem grupy RIS-LAI [MD=0,2 (95% CI: 0,06; 0,41)].

Ponadto w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* różnica w częstości występowania odpowiedzi na leczenie nie była IS. Natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie, przyjmującej paliperydon, zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek odpowiedzi na podawane leczenie niżeli w grupie otrzymującej RIS-LAI [RR=0,8 (95% CI: 0,7;0,95), p=0,009]. Jednakże wyniki przeprowadzonych metaanaliz nie wykazały znamienności statystycznej zarówno dla analizy w populacji ITT, jak również dla wszystkich 3 włączonych badań.

We wszystkich ww. badaniach podano również odsetek pacjentów, u których nie kontynuowano terapii z powodu braku skuteczności. W przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* uzyskane różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS i wskazywały na częstsze przerywanie leczenia wśród pacjentów w grupie PP-LAI [*Fleischhacker 2012*: RR=1,66 (95% CI: 1,23; 2,23), p=0,0008; *Li 2011*: RR=2,38 (95% CI: 1,12; 5,06), p=0,02].

Najważniejsze wyniki dotyczące porównania skuteczności wnioskowanej technologii z RIS-LAI, zostały przedstawione w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie zapisano **pogrubioną czcionką**. Ponadto w przedłożonej AKL na str. 87-122, Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla następujących punktów końcowych:

- zmiana wyniku w skali PANSS w podgrupach utworzonych w oparciu o: BMI (*Fleischhacker 2012*, *Li 2011*), wcześniejsze przyjmowanie bądź nie leków przeciwpsychotycznych (*Alphs 2013*), nasilenie objawów choroby (*Fu 2014*), czas trwania choroby (*Fu 2014a*),
- zmiana wyników w domenach PANSS ogólnie (*Li 2011*, *Pandina 2011*) oraz w podgrupach utworzonych w oparciu o: wcześniejsze przyjmowanie bądź nie leków przeciwpsychotycznych (*Alphs 2013*), nasilenie objawów choroby (*Fu 2014*),
- zmiana wyniku w skalach PSP oraz CGI-S w podgrupach utworzonych w oparciu o: wcześniejsze przyjmowanie bądź nie leków przeciwpsychotycznych (*Alphs 2013*), nasilenie objawów choroby (*Fu 2014*), czas trwania choroby (*Fu 2014a*),
- odpowiedź na leczenie oraz przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii, w podgrupach utworzonych w oparciu o: wcześniejsze przyjmowanie bądź nie leków przeciwpsychotycznych (*Alphs 2013*), nasilenie objawów choroby (*Fu 2014*), czas trwania choroby (*Fu 2014a*).

Nie zostały one przedstawione w ramach niniejszej AWA, ze względu na brak IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a także z powodu analizy wyników w podgrupach, które nie są istotne z punktu widzenia wnioskowanego wskazania.

**Komentarz analityka Agencji:** W poniższej tabeli zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych za pomocą parametru MD (95% CI), obliczonego przez autorów badań, natomiast zaprezentowane wyniki metaanaliz pochodzą z AKL Wnioskodawcy. Podczas weryfikacji wyników już na etapie analizy surowych danych z badań, analitykom Agencji wychodziły odmienne wartości MD, co skutkowało odmiennymi wynikami metaanaliz, jednakże nie wpływały one na wnioskowanie. Obserwowane różnice wynikały najprawdopodobniej z faktu, iż autorzy badań stosowali model analizy wariancji ANOVA, natomiast autorzy analiz Wnioskodawcy korzystali z programu *StatsDirect*, podczas gdy analitycy Agencji korzystali z programu *Review Manager ver 5.1*, w którym standardowo wykorzystywany jest test Mantel – Haenszel'a.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PP-LAI vs RIS-LAI

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Paliperydon LAI		Rysperydon LAI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
Całkowity wyn k	<b>Analiza per protocol</b>						

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Punkt końcowy	Badanie (okres obserwacji)	Paliperidon LAI		Rysperydon LAI		MD (95% CI)	Metaanaliza MD (95% CI)
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)		
w skali PANSS	<i>Fleischhacker 2012</i> (13 tyg.)	288	-8,56 (16,9)*	282	-11,39 (16,7)*	<b>2,83 (0,07; 5,59)</b>	-†
	<i>Fleischhacker 2012</i> (53 tyg.)	288	-11,6 (21,22)	282	-14,4 (19,76)	2,6 (-0,61; 5,84) <sup>^</sup>	0,91 (-0,56; 2,38)
	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	205	-23,6 (16,28)	208	-26,9 (15,43)	2,3 (-0,63; 5,20) <sup>^</sup>	
	<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	389	-18,6 (15,45)	376	-17,9 (14,24)	-0,4 (-2,38; 1,62) <sup>^</sup>	
	<b>Analiza ITT</b>						
	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	228	b.d.	218	b.d.	<b>4,0 (0,89; 7,13)<sup>^</sup></b>	-
<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	453	84,7 (11,85)#	460	84,4 (11,25)#	-1,2 (-3,16; 0,78) <sup>^</sup>		
Wyn k podskali PANSS, oceniającej objawy pozytywne	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	205	-7,7 (6,26)	208	-9,0 (5,83)	<b>1,2 (0,21; 2,14)<sup>^</sup></b>	-
Wynik domeny PANSS oceniającej objawy pozytywne	<b>Analiza per protocol z imputacją danych (LOCF)</b>						
	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	205	-9,1 (7,28)	208	-10,9 (7,07)	<b>1,4 (0,24; 2,61)<sup>^</sup></b>	0,47 (-1,18; 2,13)
	<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>						
<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	453	-5,6 (5,53)	460	-5,3 (5,04)	-0,3 (-0,95; 0,35) <sup>^</sup>		
Wyn k podskali PANSS, oceniającej objawy negatywne	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	205	-5,2 (5,85)	208	-5,6 (5,68)	0,0 (-0,93; 0,95) <sup>^</sup>	-
Wyn k podskali PANSS, oceniającej objawy psychopatyczne	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	205	-9,5 (9,27)	208	-12,3 (8,04)	0,9 (-0,55; 2,30) <sup>^</sup>	-
Wynik w skali PSP	<b>Analiza per protocol</b>						
	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	184	16,8 (14,76)	190	18,6 (13,92)	-0,5 (-3,12; 2,14) <sup>^</sup>	-†
	<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>						
	<i>Fleischhacker 2012</i> (53 tyg.)	322	3,7 (16,39)	323	5,2 (15,13)	-1,7 (-3,97; 0,61) <sup>^</sup>	-0,63 (-1,86; 0,60)
<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	448	8,5 (11,82)	452	8,8 (11,65)	-0,2 (-1,69; 1,22) <sup>^</sup>		
Zmiana wyniku w skali CGI-S	<b>Analiza per protocol</b>						
	<i>Li 2011</i> (13 tyg.)	204	-1,5 (1,24)	207	-1,7 (1,16)	0,1 (-0,10; 0,33) <sup>^</sup>	-†
	<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>						
	<i>Fleischhacker 2012</i> (53 tyg.)	343	-0,4 (1,25)	331	-0,6 (1,24)	<b>0,2 (0,06; 0,41)<sup>^</sup></b>	0,09 (-0,11; 0,28)
<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	453	-0,9 (0,97)	460	-0,9 (0,93)	0,0 (-0,17; 0,07) <sup>^</sup>		
Zmiana wyniku w skali SDS	<i>Pandina 2011</i> (13 tyg.)	447	-1,9 (3,03)	452	-1,8 (2,91)	0,0 (-0,38; 0,36)	-

\* dane odczytane przez Wnioskodawcę z wykresu;

# dane pochodzą z publikacji *Gopal 2011b*;

<sup>^</sup> w badaniach prezentowano wyniki średnich różnic pomiędzy RIS-LAI, a PP-LAI. W związku z tym, aby przedstawić porównanie PP-LAI vs RIS-LAI, wyniki uzyskane przez autorów badań mnożone były przez -1;

\*\* wg autorów badania *Alphas 2013* średnia zmiana względem wyników początkowych (*baseline*) jest IS ( $p < 0,0002$ );

b.d. – brak danych;

† W niniejszym komentarzu przedstawiono wyniki metaanaliz przy uwzględnieniu wszystkich badań dla poszczególnych punktów końcowych: dla punktu końcowego *Całkowity wynik w skali PANSS*, przy uwzględnieniu w metaanalizie danych z 13 tyg. badania *Fleischhacker 2012* jej wynik wyniósł WMD=1,09 (95% CI: -0,33; 2,50),  $p=1325$ ; dla punktu końcowego *Wynik w skali PSP*, przy uwzględnieniu w metaanalizie danych z badania *Li 2011* jej wynik wyniósł WMD=-0,61 (95% CI: -1,72; 0,50),  $p=0,2843$ ; dla punktu końcowego *Zmiana wyniku w skali CGI-S* przy uwzględnieniu w metaanalizie danych z badania *Li 2011* jej wynik wyniósł WMD=0,07 (95% CI: -0,02; 0,16),  $p=0,1256$ ; uwzględnienie powyższych badań w metaanalizach nie zmieniło wnioskowania, a jedynie wpłynęło na wzrost heterogeniczności wyników m.in. ze względu na przeprowadzanie oceny ww. punktów końcowych w innych populacjach (*per protocol* w badaniu *Li 2011*);

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PP-LAI vs. RIS-LAI – punkty końcowe, dla których wyniki wyrażono w odsetkach chorych**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	OR (95% CI)	Metaanaliza	
		PP-LAI	RIS-LAI			RR (95% CI) <sup>§</sup>	OR (95% CI) <sup>^</sup>
Odpowiedź na	<b>Analiza per protocol z imputacją danych (LOCF)</b>						

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	OR (95% CI)	Metaanaliza		
		PP-LAI	RIS-LAI			RR (95% CI)\$	OR (95% CI)^	
leczenie	<i>Li 2011</i>	145*/205 (70,7)	163*/208 (78,4)	0,9 (0,81; 1,01)#	0,67 (0,43; 1,04)^	-	-	
	<b>Analiza ITT z imputacją danych (LOCF)</b>							
	<i>Fleischhacker 2012</i>	152/343 (44,6)	179/329 (54,4)	<b>0,8 (0,70; 0,95)#</b>	<b>0,67 (0,49; 0,90)^</b>	0,94 (0,69; 1,29)	0,90 (0,51; 1,59)	
<i>Pandina 2011</i>	240*/453 (53,0)	223*/460 (48,5)	1,1 (0,97; 1,25)#	1,20 (0,92; 1,55)^				
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	<i>Fleischhacker 2012</i>	95/379 (25,1)	56/370 (15,1*)	<b>1,66 (1,23; 2,23)</b>	<b>1,88 (1,30; 2,71)</b>	1,46 (0,91; 2,36)	1,56 (0,89; 2,74)	
	<i>Li 2011</i>	22/229 (9,6*)	9/223 (4,0*)	<b>2,38 (1,12; 5,06)</b>	<b>2,53 (1,14; 5,62)</b>			
	<i>Pandina 2011</i>	40/607 (6,6*)	43/613 (7,0*)	0,94 (0,62; 1,42)	1,21 (0,82; 1,77)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# wynik uzyskany przez autorów badania;

^ wyn ki obliczone przez analityka Agencji;

\$ wynik uzyskany przez autorów przedłożonych analiz;

### PP-LAI vs PLC

Wnioskodawca do analizy efektywności klinicznej włączył 6 badań bezpośrednio porównujących PP-LAI z PLC: *Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Takahashi 2013* oraz *Pandina 2010* oraz analizy *post-hoc*: *Gopal 2011, Emsley 2012, Kozma 2011, Sliwa 2012, Sliwa 2014* – dla badania *Hough 2010* i *Alphs 2011, Bossie 2011, Bossie 2011a, Sliwa 2011* – dla badania *Pandina 2010*.

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki uwzględnione w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy, dotyczące dawek paliperidonu 50, 100 oraz 150 mg eq., dawki 75 mg opisanej w jednym badaniu oraz dawki dostosowanej indywidualnie (25, 50 bądź 100 mg eq.)

#### • Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS

PP-LAI zmniejsza nasilenie objawów choroby w porównaniu z PLC. Uzyskane przez Wnioskodawcę wyniki metaanaliz dla dawek 50, 100 i 150 mg eq. PP LAI oraz wyniki z jednego badania dla dawki 75 mg vs PLC wyniosły:

- dla 50 mg eq. (*Kramer 2010, Gopal 2010, Nasrallah 2010*) – WMD= -6,32 (95% CI: -9,50; -3,13), p=0,0001;
- dla 75 mg eq. (*Takahashi 2013*) – MD= -9,7 (95% CI: -14,0; -5,4), p<0,0001;
- dla 100 mg eq. (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010* oraz *Pandina 2010*) – WMD= -9,19 (95% CI: -11,66; -6,72), p<0,0001;
- dla 150 mg eq. (*Gopal 2010, Pandina 2010*) – WMD= -6,39 (95% CI: -14,47; 1,70), p=0,1214.

W badaniu *Hugh 2010*, w którym pacjenci przyjmowali dawki PP-LAI dopasowane indywidualnie, wykazano, że podwyższenie wyniku w skali PANSS było istotnie mniejsze w przypadku ocenianej interwencji niż dla grupy PLC [MD= -8,6 (95% CI: -11,42; -5,78), p<0,0001].

#### • Zmiana całkowitego wyniku w skali PSP

W oparciu o wyniki metaanalizy można stwierdzić, że stosowanie paliperidonu w dawce 50 mg eq. (*Gopal 2010, Nasrallah 2010*) oraz 100 mg eq. (*Gopal 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*) poprawia wynik w skali PSP skuteczniej niż podawanie PLC: średnia ważona różnica między grupami wyniosła odpowiednio 4,37 (95% CI: 1,55; 7,19), p=0,0024 oraz 4,66 (95% CI: 2,51; 6,81), p < 0,0001. Poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów przyjmujących PP-LAI w porównaniu do otrzymujących PLC odnotowano także dla dawki 150 mg eq. (*Pandina 2010*) – zmiana od wartości wyjściowej była o 6,6 (95% CI: 3,28; 9,92) pkt większa niż w grupie PLC (p<0,001). W przypadku badania *Hough 2010*, w którym każdy z pacjentów przyjmował PP-LAI w dawce dopasowanej indywidualnie, odnotowano zmniejszenie wyniku uzyskanego w skali PSP (pogorszenie stanu funkcjonalnego pacjenta) zarówno w grupie pacjentów przyjmujących PP-LAI jak i PLC, jednakże zmiana od wartości wyjściowej była mniejsza o 5,7 punktu w grupie PP-LAI niż w grupie PLC [5,70 (95% CI: 3,29; 8,11), p < 0,0001].

#### • Zmiana wyniku skali CGI-S

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

W przypadku PP-LAI w dawkach 50, 100 oraz 150 mg eq. wykazano, że wywiera on istotnie korzystniejszy efekt na ciężkość stanu chorobowego pacjenta w porównaniu do PLC ( $p \leq 0,05$ ). Jedynie dla grupy chorych leczonych dawką 50 mg eq. z próby *Gopal 2010*, obserwowane różnice względem PLC nie były istotne ( $p = 0,07$ ). W badaniu *Pandina 2010* przedstawiono również standaryzowane różnice zmian wartości skali CGI-S w grupach PP-LAI w odniesieniu do PLC, 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 IS, odpowiednio:  $p < 0,05$  i  $p \leq 0,001$ ). W badaniach *Hough 2010* (PP-LAI w dawkach dopasowanych indywidualnie) oraz *Takahashi 2013* (PP-LAI 75 mg eq.) mediana zmiany od wartości wyjściowej przyjęła w grupie pacjentów przyjmujących PP-LAI, tę samą wartość co w grupie kontrolnej (0,0).

#### • Odpowiedź na leczenie wg skali PANSS ( $\geq 30\%$ redukcja w wyniku wg skali PANSS)

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez Wnioskodawcę dla dawki 50 mg eq. (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010*) oraz 100 mg eq. (*Gopal 2010, Kramer 2010, Nasrallah 2010, Pandina 2010*) pokazały, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie PP-LAI jest istotnie większe niż w grupie PLC, odpowiednio:  $RB=1,43$  (95% CI: 1,11; 1,82),  $p=0,0048$ ;  $RB=1,83$  (95% CI: 1,50; 2,21),  $p < 0,0001$ . Dla dawek 75 i 150 mg eq. uzyskano w badaniach (*Takahashi 2013, Pandina 2010*) odpowiednio następujące wyniki:  $RB=2,65$  (95% CI: 1,51; 4,71),  $p=0,0005$ ,  $RB=2,00$  (95% CI: 1,40; 2,89),  $p < 0,001$ , które wskazywały na IS różnice pomiędzy badanymi grupami na korzyść wnioskowanej interwencji.

#### • Czas do wystąpienia nawrotu choroby / nawrót choroby

Zarówno w momencie przeprowadzania analizy wstępnej, jak i końcowej badania *Hough 2010* w grupie pacjentów przyjmujących PP-LAI obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych z nawrotem choroby w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PLC (odpowiednio: 10% vs 34% i 18% vs 48%). Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie otrzymującej PP-LAI wobec grupy przyjmującej PLC:  $RR = 0,28$  (95% CI: 0,17; 0,47) oraz dla analizy końcowej.

W ramach analizy Wnioskodawcy przedstawiono szczegółowo wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach dla ww. punktów końcowych, a także dla pozostałych (m.in. jakość snu i senność w ciągu dnia) oraz dla wyników uzyskanych w podgrupach. Wnioskodawca zaprezentował również wyniki badań jednoramiennych (*Copolla 2012, Bressington 2015, Zhang 2015, PALMFlexS* – publikacje: *Hargarter 2015, Schreiner 2014, Schreiner 2015*) oraz badania *Hough 2009*, w którym porównywano dwa miejsca podania PP-LAI (ramię i pośladek). Wyniki dla ww. punktów końcowych oraz badań nie zostały przedstawione w ramach niniejszej AWA, ze względu na fakt, iż dostępne są wyniki badań o wyższej wiarygodności, porównujące wnioskowaną technologię z aktywnym komparatorem.

#### Ocena skuteczności praktycznej – badanie Bressington 2015

W retrospektywnym badaniu *Bressington 2015* oceniano wpływ terapii PP-LAI na liczbę i czas hospitalizacji związanych z chorobą. Wyniki badania pokazały, że rok po rozpoczęciu terapii wnioskowaną technologią średnia liczba hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu względem wartości wyjściowej, określonej rok przed rozpoczęciem terapii PP-LAI [ $MD = 0,64$  (95% CI: 0,42; 0,85),  $p = 0,001$  (dla testu t i metody Bootstrap,  $p < 0,0001$  dla testu Wilcoxona)]. W ramach analizy wrażliwości liczba hospitalizacji nie obejmowała tej, podczas której pacjentowi po raz pierwszy podawano PP-LAI (w przeciwieństwie do analizy podstawowej). W związku z tym wyniki dot. czasu hospitalizacji ww. analiz różniły się, a w ramach analizy wrażliwości wykazano istotnie krótszy czas hospitalizacji (średnia liczba dni) względem wartości wyjściowej [ $MD = 15,55$  (95% CI: 3,66; 28,86),  $p = 0,016$  ( $p = 0,003$  w przypadku testu Wilcoxona)].

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeplion (data ostatniej aktualizacji: 23.03.2015 r.)

Jak podaje *ChPL Xeplion* w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane ocenianego leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcje górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzię, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyziya i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychicznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Xeplion:

- zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe;
- zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródooperacyjny);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (stwierdzone podczas stosowania rysperydonu w postaci wstrzyknięć): martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia;

Po wprowadzeniu produktu Xeplion do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu preparatu u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu.

#### Analiza bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii PP-LAI pochodzące z badań klinicznych, w których wnioskowana technologia porównywana była z RIS-LAI (*Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011*). Skupiono się głównie na wynikach dla zdarzeń niepożądanych, które raportowane były podczas trwania leczenia (TEAEs), a także na tych, które wymieniane są w *ChPL Xeplion*. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Spośród 6 włączonych przez Wnioskodawcę do przeglądu systematycznego badań, porównujących PP-LAI z PLC, 4 były badaniami rejestracyjnymi dla produktu leczniczego Xeplion (*Pandina 2010, Gopal 2010, Nasrallah 2010, Kramer 2010*) i ich wyniki dot. profilu bezpieczeństwa zostały przedstawione w *ChPL Xeplion*, jako zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem paliperydonu. W związku z powyższym w ramach niniejszej AWA nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych raportowanych w tych badaniach, a także w pozostałych badaniach porównujących PP-LAI vs PLC. Ponadto nie przedstawiono wyników analizy bezpieczeństwa dla badań jednoramiennych, ze względu na dostępność wyników badań wyższej jakości, a także nieistotnych statystycznie wyników raportowanych w podgrupach, ponieważ nie były one znaczące z punktu widzenia przedmiotu wniosku. Wszystkie ww. wyniki zostały dokładnie opisane w ramach AKL Wnioskodawcy.

Podsumowując analizę bezpieczeństwa dla porównania technologii wnioskowanej z terapią RIS-LAI, wyniki metaanalizy pokazały, że poważne TEAEs występowały częściej w grupie PP-LAI niż w grupie RIS-LAI [RR=1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p=0,018]. Ponadto poważne TEAEs związane z nawrotem choroby również występowały częściej w grupie technologii wnioskowanej [RR=1,38 (95%CI: 1,04; 1,82), p=0,02]. Jednakże częstość występowania TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi była mniejsza dla PP-LAI [RR=0,6 (95% CI: 0,37; 0,99), p=0,05]. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS. Dla AES najczęściej wymienianych w ramach *ChPL Xeplion* wyniki metaanaliz wykazały, że ból w miejscu iniekcji istotnie częściej raportowano w grupie PP-LAI [RR=6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p<0,0001]. W przypadku akatyzji, dolegliwość tę istotnie rzadziej obserwowano w grupie PP-LAI [RR=0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p=0,016]. Analiza wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów z ciężką lub znaczną schizofrenią pokazała, że senność występowała istotnie częściej w grupie PP-LAI [RR=5,81 (95% CI: 1,48; 23,13), p=0,02]. Natomiast ból głowy obserwowano istotnie rzadziej w grupie wnioskowanej technologii [RR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,93), p=0,04]. Pośród pacjentów z diagnozą schizofrenii postawioną < 5 lat lęk występował istotnie częściej w grupie PP-LAI niż w grupie RIS-LAI [RR=3,94 (95% CI: 1,21; 12,96), p=0,03].

We wszystkich trzech badaniach w grupie RIS-LAI wystąpiło po 1 zgonie, natomiast wśród chorych przyjmujących PP-LAI wystąpiły 3 zgony w badaniu *Fleischhacker 2012* oraz 2 – w badaniu *Pandina 2011*. Jeden ze zgonów w badaniu *Pandina 2011* w grupie PP-LAI oraz zgon w grupie RIS-LAI w badaniu *Li 2011* były samobójstwami. Pozostałe zgony nie były uznane jako związane z leczeniem, jedynie udławienie w badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie PP-LAI było rozważane jako mało prawdopodobnie związane z leczeniem.

**Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PP-LAI vs RIS-LAI – badania *Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011* oraz analizy *post-hoc***

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	Metaanaliza
		PP-LAI	RIS-LAI		RR (95% CI)
TAES					

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	Metaanaliza
		PP-LAI	RIS-LAI		RR (95% CI)
Jakiegokolwiek TEAEs	<i>Fleischhacker 2012</i>	289/379 (76,3%)	289/368 (78,5%)	0,97 (0,90; 1,05)	1,02 (0,97; 1,08)
	<i>Li 2011</i>	168*/229 (73,4%)	167*/223 (74,9%)	0,98 (0,88; 1,09)	
	<i>Pandina 2011</i>	351*/606 (57,9%)	321*/608 (52,8%)	1,10 (0,99; 1,21)	
Poważne TEAEs	<i>Fleischhacker 2012</i>	111/379 (29,3%)	80/368 (21,7%)	<b>1,35 (1,05; 1,73)</b>	<b>1,30 (1,05; 1,61)</b>
	<i>Li 2011</i>	3/229 (1,3%)	8/223 (3,6%)	0,37 (0,11; 1,25)	
	<i>Pandina 2011</i>	41*/606 (6,8%)	29*/608 (4,8%)	1,42 (0,90; 2,24)	
Poważne TEAEs związane z nawrotem	<i>Fleischhacker 2012</i>	95/379 (25,1%)	67/368 (18,2%)	<b>1,38 (1,04; 1,82)</b>	-
TEAEs związane z objawami pozapiramidowymi	<i>Fleischhacker 2012</i>	23*/379 (6,1%)	37*/368 (10,1%)	<b>0,60 (0,37; 1,00)</b>	-
<b>AEs występujące najczęściej wg ChPL</b>					
Ból głowy	<i>Fleischhacker 2012</i>	34*/379 (9,0%)	40*/368 (11,0%)	0,83 (0,54; 1,27)	0,91 (0,67; 1,22)
	<i>Pandina 2011</i>	43*/606 (7,1%) <sup>^</sup>	44*/608 (7,2%) <sup>^</sup>	0,98 (0,66; 1,47)	
Bezsenność	<i>Fleischhacker 2012</i>	57*/379 (15,0%)	55*/368 (14,9%)	1,01 (0,72; 1,41)	1,21 (0,97; 1,51)
	<i>Li 2011</i>	41*/229 (17,9%) <sup>^</sup>	30*/223 (13,4%) <sup>^</sup>	1,33 (0,87; 2,05)	
	<i>Pandina 2011</i>	57*/606 (9,4%)	41*/608 (6,7%)	1,39 (0,95; 2,05)	
Senność	<i>Li 2011</i>	11/229 (4,8%)	6/223 (2,7%)	1,79 (0,70; 4,59)	1,50 (0,95; 2,35)
	<i>Pandina 2011</i>	34*/606 (5,6%) <sup>^</sup>	24*/608 (3,9%) <sup>^</sup>	1,42 (0,86; 2,36)	
Lęk	<i>Fleischhacker 2012</i>	38*/379 (10,0%)	55*/368 (15,0%)	<b>0,67 (0,46; 0,99)</b>	0,99 (0,49; 1,99)
	<i>Li 2011</i>	10*/229 (4,3%) <sup>^</sup>	13*/223 (5,8%) <sup>^</sup>	0,75 (0,34; 1,64)	
	<i>Pandina 2011</i>	26*/606 (4,3%)	13*/608 (2,1%)	<b>2,01 (1,05; 3,83)</b>	
Akatyżja	<i>Fleischhacker 2012</i>	18*/379 (4,7%) <sup>^</sup>	31*/368 (8,3%) <sup>^</sup>	<b>0,56 (0,32; 0,98)</b>	<b>0,71 (0,53; 0,94)</b>
	<i>Li 2011</i>	30/229 (13,1%)	44/223 (19,7%)	0,66 (0,43; 1,01)	
	<i>Pandina 2011</i>	26*/606 (4,3%) <sup>^</sup>	28*/608 (4,6%) <sup>^</sup>	0,93 (0,56; 1,56)	
Drżenie	<i>Li 2011</i>	24/229 (10,5%)	40/223 (17,9%)	<b>0,58 (0,37; 0,93)</b>	0,81 (0,39; 1,69)
	<i>Pandina 2011</i>	15*/606 (2,5%) <sup>^</sup>	12*/608 (2,0%) <sup>^</sup>	1,25 (0,60; 2,61)	
Zapalenia górnych dróg oddechowych	<i>Li 2011</i>	18*/229 (7,8%) <sup>^</sup>	13*/223 (5,8%) <sup>^</sup>	1,35 (0,69; 2,66)	-
Zaparcia	<i>Li 2011</i>	17*/229 (7,4%) <sup>^</sup>	12*/223 (5,3%) <sup>^</sup>	1,54 (0,78; 3,07)	0,62 (0,12; 3,20)
	<i>Pandina 2011</i>	5*/606 (0,8%)	19*/608 (3,1%)	<b>0,26 (0,10; 0,68)</b>	
Ból w miejscu iniekcji	<i>Li 2011</i>	6*/229 (2,6%)	1*/223 (0,4%)	5,84 (0,93; 36,81)	<b>6,16 (2,61; 14,50)</b>
	<i>Pandina 2011</i>	31*/606 (5,1%)	5*/608 (0,8%)	<b>6,22 (2,52; 15,42)</b>	
Pogorszenie EPS w skali SAS	<i>Fleischhacker 2012</i>	47/379 (12,4%)	53/368 (14,4%)	0,86 (0,60; 1,24)	-
<b>Inne AEs</b>					
Pogorszenie lub nawrót schizofrenii	<i>Fleischhacker 2012</i>	45*/379 (11,9%)	33*/368 (9,0%)	1,32 (0,87; 2,02)	1,16 (0,84; 1,60)
	<i>Pandina 2011</i>	29*/606 (4,8%) <sup>^</sup>	30*/608 (4,9%) <sup>^</sup>	0,97 (0,59; 1,59)	
Niepokój	<i>Li 2011</i>	16*/229 (7,0%) <sup>^</sup>	22*/223 (9,8%) <sup>^</sup>	0,71 (0,39; 1,30)	-
Spowolnienie ruchowe	<i>Li 2011</i>	16*/229 (7,0%) <sup>^</sup>	9*/223 (4,0%) <sup>^</sup>	1,73 (0,80; 3,77)	-
Sztwywność mięśniowo-szkieletowa	<i>Li 2011</i>	10*/229 (4,3%) <sup>^</sup>	16*/223 (7,1%) <sup>^</sup>	0,61 (0,29; 1,29)	-
Zapalenie nosogardzieli	<i>Fleischhacker 2012</i>	16*/379 (4,2%) <sup>^</sup>	31*/368 (8,4%) <sup>^</sup>	<b>0,50 (0,28; 0,89)</b>	0,64 (0,40; 1,02)
	<i>Pandina 2011</i>	12*/606 (2,0%)	12*/608 (2,0%)	1,00 (0,46; 2,17)	
Zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem	<i>Li 2011</i>	17/229 (7,4%)	12/223 (5,4%)	1,38 (0,69; 2,79)	0,89 (0,46; 1,73)
	<i>Fleischhacker 2012</i>	132/366 (36,1%)	183 /352 (52,0%)	<b>0,69 (0,58; 0,82)</b>	
<b>Analiza w podgrupach – pacjenci z ciężką postacią schizofrenii</b>					
Ból głowy	<i>Fu 2014</i>	9/142 (6,3%)	21/150 (14,0%)	<b>0,45 (0,22; 0,93)</b>	-
Senność		11/142 (7,8%)	2/150 (1,3%)	<b>5,81 (1,48; 23,13)</b>	-
<b>Analiza w podgrupach – pacjenci z diagnozą schizofrenii w czasie &lt; 5 lat</b>					
Lęk	<i>Fu 2014a</i>	11/161 (6,8%)	3/173 (1,7%)	<b>3,94 (1,21; 12,96)</b>	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu;



Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PP-LAI vs RIS-LAI – zmienne ciągłe – badania *Fleischhacker 2012*, *Li 2011*, *Pandina 2011*

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)	<b>-1,00 (-1,87; -0,13)</b>	-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)	

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Xeplion w leczeniu schizofrenii, w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (aktualne na dzień 20.05.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 15.07.2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego zidentyfikowali na stronie FDA cztery komunikaty dotyczące zmian w informacjach na opakowaniu oraz w ulotce leku Invega Sustenna (innej nazwy handlowej produktu leczniczego zawierającego palmitynian paliperydonu) – wszystkie opublikowane przed datą złożenia wniosku. Najnowszy z nich został uwzględniony w AKL Wnioskodawcy. Ponadto w ramach wyszukiwania analityków Agencji odnaleziono jeden artykuł opublikowany we francuskojęzycznym wydaniu *Le Revue Prescrire*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca przedstawił informacje zawarte w *ChPL Xeplion* (działania niepożądane) oraz w dokumencie wydanym przez FDA w 2014 r. zawierającym charakterystykę leku Invega Sustenna.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Informacje przedstawione w komunikatach zidentyfikowanych na stronach FDA, dot. leku Invega Sustenna, który zawiera tę samą substancję czynną co wnioskowany produkt leczniczy, są także uwzględnione w *ChPL Xeplion*.

W dokumencie wydanym przez FDA w 2014 r. (*FDA 2014*) dot. stosowania produktu Invega Sustenna przedstawiono zdarzenia niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu ww. leku do obrotu, do których należały: obrzęk naczynioruchowy, niedrożność jelit, obrzęk języka, zakrzepowa plamica małopłytkowa, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu. Ponadto wskazano, że ze względu na fakt, iż zdarzenia te zgłaszane są dobrowolnie przez pacjentów pochodzących z populacji o nieznannej wielkości, nie jest możliwe wiarygodne określenie częstości ich występowania, ani stwierdzenie ich związku z przyjmowanym leczeniem.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie artykułu *Prescrire 2012*

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.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej Wnioskodawcy (AE) wykonano wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych, które oceniałyby opłacalność zastosowania leku Xeplion w schizofrenii u dorosłych (data wyszukiwania wnioskodawcy: 15.05.2015 r.) W wyniku powyższego wyszukiwania odnaleziono m.in. 3 pełnotekstowe analizy ekonomiczne (*Einarson 2012*, *Einarson 2013*, *Jukic 2013*) oraz 2 plakaty konferencyjne (*Pititto 2013*, *Dragosits 2012*), w których porównywano wnioskowaną technologię z RIS-LAI, który stanowi komparator w ramach niniejszej analizy w populacji pacjentów ze schizofrenią, którzy nie stosują się do zaleceń lekarza. Doniesienia konferencyjne prezentowały wyniki CMA, którą to technikę zastosowano w ramach AE. W ramach wyszukiwania Wnioskodawcy odnaleziono również 31 innych analiz, które nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu ze względu na formę publikacji (abstrakty lub doniesienia konferencyjne), nieodpowiedni komparator (m.in. olanzapina, typowe leki przyjmowane doustnie) lub populację nieodpowiadającą wnioskowanej.

W większości badań (*Einarson 2013*, *Jukic 2013*, *Einarson 2012*) zastosowano analizę CUA lub CEA. Wnioski wyływające z publikacji pokazują, że stosowanie PP-LAI w schizofrenii jest strategią dominującą w porównaniu do RIS-LAI (określono w nich, iż dla PP-LAI uzyskano większy efekt wyrażony QALY oraz niższy koszt), zarówno w perspektywie 1 roku jak i 5 lat. W ramach CMA (*Pititto 2013*, *Dragosits 2012*) założono równą efektywność kliniczną porównywanych interwencji na podstawie doniesień literaturowych (m.in. badanie *Pandina 2011*). Wyniki tych analiz pokazują, że terapia PP-LAI generuje niższe koszty z punktu widzenia płatnika publicznego niż RIS-LAI, zarówno w horyzoncie 1 roku, 2 jak i 5 lat, co jest zbieżne z wynikami przedłożonej AE w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 21. Wybrane opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski											
<i>Pititto 2013</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Cilag	Brazylia  <u>Populacja:</u> pacjenci ze schizofrenią wykazujący brak współpracy	I. PP-LAI II. RIS-LAI	<b>Analiza minimalizacji kosztów</b> <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont czasowy:</u> 1 rok, 2 lata	Równoważność efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii oparto na doniesieniach literaturowych. Pomimo równej skuteczności klinicznej PP-LAI generuje niższe koszty niż RIS-LAI z punktu widzenia płatnika publicznego. Dodatkowo wymaga on podawania jedynie raz na mies. oraz nie wymaga przechowywania w obniżonej temperaturze. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Koszty (\$) – 1 rok</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>12 739</td> <td>18 106</td> </tr> <tr> <th>Koszty (\$) – 2 lata</th> <td>11 359</td> <td>17 911</td> </tr> </tbody> </table> I vs II: terapia dominująca	Koszty (\$) – 1 rok	I	II		12 739	18 106	Koszty (\$) – 2 lata	11 359	17 911		
Koszty (\$) – 1 rok	I	II													
	12 739	18 106													
Koszty (\$) – 2 lata	11 359	17 911													
<i>Dragosits 2012</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Cilag	Austria  <u>Populacja:</u> pacjenci ze schizofrenią	I. PP-LAI II. RIS-LAI	<b>Analiza minimalizacji kosztów</b> <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont czasowy:</u> 2 lata, 5 lat;	Równoważność efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii oparto na badaniu <i>Pandina 2011</i> . Terapia PP-LAI stanowi kosztowo-efektywną opcję w leczeniu schizofrenii. Dodatkową korzyścią jest mniejsza częstość wykonywania iniekcji w celu podania leku. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Koszty (€) – 2 lata</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>9 247</td> <td>9 345</td> </tr> <tr> <th>Koszty (€) – 5 lat</th> <td>20 008</td> <td>20 851</td> </tr> </tbody> </table> I vs II: terapia dominująca	Koszty (€) – 2 lata	I	II		9 247	9 345	Koszty (€) – 5 lat	20 008	20 851		
Koszty (€) – 2 lata	I	II													
	9 247	9 345													
Koszty (€) – 5 lat	20 008	20 851													
<i>Einarson 2013</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium	Finlandia  <u>Populacja:</u> pacjenci ze stabilną przewlekłą schizofrenią, przyjmujący terapie LAI z	I. PP-LAI II. RIS-LAI III. OLZ-LAI – interwencja niepodlegającą a ocenie w ramach AWA	Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności – kosztów; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont</u>	Terapia PP-LAI jest strategią dominującą nad pozostałymi LAI, ze względu na niższy koszt i lepszą efekt wyrażony w QALY. <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Wyniki</th> <th>I</th> <th>II</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Efektywność i użyteczność</td> <td>QALY:</td> <td>0,817</td> <td>0,809</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie zaostrzenia choroby:</td> <td>34,5</td> <td>39,3</td> </tr> </tbody> </table>	Wyniki		I	II	Efektywność i użyteczność	QALY:	0,817	0,809	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	34,5	39,3
Wyniki		I	II												
Efektywność i użyteczność	QALY:	0,817	0,809												
	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	34,5	39,3												

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																												
	powodu niestosowania się do zaleceń dot. schematu przyjmowania leków		<u>czasowy</u> : 1 rok;	<table border="1"> <tr> <td>Średnia liczba wizyt na ratunkowym:</td> <td>0,127</td> <td>0,134</td> </tr> <tr> <td>Średnia liczba hospitalizacji:</td> <td>0,252</td> <td>0,298</td> </tr> <tr> <td><b>Koszty (€)</b></td> <td>10 380</td> <td>12 074</td> </tr> <tr> <td><b>ICERs</b></td> <td colspan="2"><b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b></td> </tr> </table>	Średnia liczba wizyt na ratunkowym:	0,127	0,134	Średnia liczba hospitalizacji:	0,252	0,298	<b>Koszty (€)</b>	10 380	12 074	<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b>																	
Średnia liczba wizyt na ratunkowym:	0,127	0,134																														
Średnia liczba hospitalizacji:	0,252	0,298																														
<b>Koszty (€)</b>	10 380	12 074																														
<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b>																															
<p><i>Jukic 2013</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen A/S, Beerse, Belgium.</p>	<p>Chorwacja</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci ze stabilną schizofrenią, z historią nawrotów oraz hospitalizacji, u których występują problemy ze stosowaniem się do schematu leczenia;</p>	<p>I. PP-LAI II. RIS-LAI III. OLZ-LAI – interwencja niepodlegając a ocenie w ramach AWA</p>	<p>Analiza użyteczności – kosztów; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego <u>Horyzont czasowy:</u> 1 rok.</p>	<p>Terapia PP-LAI zdominowała pozostałe interwencje, ze względu na najniższy koszt oraz najlepszy efekt, wyrażony w QALY. W porównaniu z RIS-LAI wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna i może prowadzić do obniżenia kosztów związanych z opieką nad pacjentami ze schizofrenią.</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Wyniki</b></td> <td><b>I</b></td> <td><b>II</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="4"><b>Efektywność i użyteczność</b></td> <td>QALY:</td> <td>0,817</td> <td>0,807</td> </tr> <tr> <td>Dni w stanie stabilnej choroby:</td> <td>329,3</td> <td>322,8</td> </tr> <tr> <td>Średnia liczba wizyt na ratunkowym:</td> <td>0,219</td> <td>0,148</td> </tr> <tr> <td>Średnia liczba hospitalizacji:</td> <td>0,252</td> <td>0,305</td> </tr> <tr> <td><b>Koszty (€)</b></td> <td>5 061</td> <td>5 168</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>ICERs</b></td> <td colspan="3"><b>I vs II: terapia dominująca</b></td> </tr> </table>		<b>Wyniki</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>Efektywność i użyteczność</b>	QALY:	0,817	0,807	Dni w stanie stabilnej choroby:	329,3	322,8	Średnia liczba wizyt na ratunkowym:	0,219	0,148	Średnia liczba hospitalizacji:	0,252	0,305	<b>Koszty (€)</b>	5 061	5 168		<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca</b>					
	<b>Wyniki</b>	<b>I</b>	<b>II</b>																													
<b>Efektywność i użyteczność</b>	QALY:	0,817	0,807																													
	Dni w stanie stabilnej choroby:	329,3	322,8																													
	Średnia liczba wizyt na ratunkowym:	0,219	0,148																													
	Średnia liczba hospitalizacji:	0,252	0,305																													
<b>Koszty (€)</b>	5 061	5 168																														
<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca</b>																															
<p><i>Einarson 2012</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium</p>	<p>Grecja</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z przewlekłą schizofrenią, z częstymi nawrotami choroby, licznymi hospitalizacjami, niestosujący się do zaleceń dot. schematu przyjmowania leków</p>	<p>I. PP-LAI II. RIS-LAI</p>	<p>Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności – kosztów; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego <u>Horyzont czasowy:</u> 1 rok.</p>	<p>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.</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td><b>Wyniki</b></td> <td><b>I</b></td> <td><b>II</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="5"><b>Efektywność i użyteczność</b></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> <tr> <td>Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:</td> <td>0,15</td> <td>0,17</td> </tr> <tr> <td>Średnia liczba hospitalizacji:</td> <td>0,28</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td><b>Koszty (€)</b></td> <td>3 529</td> <td>3 695</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>ICERs</b></td> <td colspan="3"><b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b></td> </tr> </table>		<b>Wyniki</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>Efektywność i użyteczność</b>	QALY:	0,840	0,815	Dni w stanie stabilnej choroby:	325	318,6	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	39	45,4	Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:	0,15	0,17	Średnia liczba hospitalizacji:	0,28	0,33	<b>Koszty (€)</b>	3 529	3 695		<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b>		
	<b>Wyniki</b>	<b>I</b>	<b>II</b>																													
<b>Efektywność i użyteczność</b>	QALY:	0,840	0,815																													
	Dni w stanie stabilnej choroby:	325	318,6																													
	Dni w stanie zaostrzenia choroby:	39	45,4																													
	Średnia liczba wizyt na oddz. ratunkowym:	0,15	0,17																													
	Średnia liczba hospitalizacji:	0,28	0,33																													
<b>Koszty (€)</b>	3 529	3 695																														
<b>ICERs</b>	<b>I vs II: terapia dominująca (CUA i CEA)</b>																															

#### 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) w leczeniu 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.

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów

##### Porównywane interwencje

- Xeplion (palmitynian paliperydonu) *i.m.* o przedłużonym uwalnianiu, dawka 50, 75, 100 i 150 mg vs
- Risperlept Consta (rysperydon) *i.m.* (o przedłużonym uwalnianiu).

##### Perspektywa

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych);

- wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy);

### Horyzont czasowy

- 1 rok

### Dyskontowanie

Brak dyskontowania kosztów ze względu na nieprzekraczający 1 roku horyzont czasowy analizy.

### Koszty

Bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji w horyzoncie 1 roku terapii:

- koszty leków (Xeplion, Rispolept Consta),
- koszty podania leków w iniekcjach domięśniowych;

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leczenia działań niepożądanych, powołując się na równą efektywność kliniczną leku Xeplion i komparatora, którą wykazano w analizie klinicznej oraz na fakt, iż nie są to koszty różniące. Komentarz analityka Agencji znajduje się w rozdziale 4.4. *Ocena modelu wnioskodawcy.*

### Model

Analizę ekonomiczną paliperydonu wykonano w oparciu o prosty model minimalizacji kosztów, przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2010. W modelu porównywano koszty rocznej terapii z zastosowaniem paliperydonu i rysperydonu stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej.

### Założenia

- na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto założenie o równej efektywności klinicznej porównywanych interwencji, a tym samym nie uwzględniono innych składowych kosztów leczenia (m.in. leczenie nawrotów choroby) niż koszty leków i koszty ich podania, ponieważ nie były one kosztami różniącymi;
- jednym z założeń analizy podstawowej było pominięcie kosztów dawek inicjujących, co było konsekwencją faktu, iż u wszystkich pacjentów terapia będzie inicjowana w szpitalu, zatem koszty będą rozliczane poza wykazem leków dostępnych w aptekach otwartych. Powyższe poparte było również wynikami ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, którzy wskazali, iż rozpoczęcie terapii odbywa się w warunkach szpitalnych u zdecydowanej większości pacjentów (średnio 74%). Nieuwzględnienie ww. kosztów poparte również konserwatywnym założeniem o jednakowej długości inicjacji leczenia dla porównywanych technologii (inne warianty, m. in. uwzględniające koszty inicjacji terapii testowane były w analizie wrażliwości);
- w oparciu o dane refundacyjne NFZ za 2014 r. (*Komunikat DGL 26/03/2015*) przyjęto, że w leczeniu podtrzymującym RIS-LAI, [redacted] pacjentów przyjmuje najwyższą dawkę leku (50 mg co 14 dni), [redacted] – dawkę umiarkowaną ([redacted] co 14 dni), a [redacted] – dawkę niską (25 mg co 14 dni). Założenie to odzwierciedla rzeczywistą strukturę stosowania poszczególnych dawek w Polsce. Warto zauważyć, że powyższa struktura dawkowania nie potwierdza zalecanego schematu dawkowania, przedstawionego w *ChPL Rispolept Consta* (dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg co 2 tyg.) oraz w zdefiniowanej przez WHO średniej dawki dobowej RIS (2,7 mg dziennie, czyli 37,5 mg co 2 tyg.);
- strukturę stosowania poszczególnych dawek PP-LAI wyznaczono na podstawie struktury rynku RIS-LAI oraz przy założeniu zastępowania dawek równoważnych rysperydonu paliperydonem. Powyższe wykonane zostało w oparciu o schemat przestawiania pacjenta z RIS-LAI na PP-LAI przedstawiony w *ChPL Xeplion*:
  - Rispolept Consta 25 mg co 2 tyg. odpowiada Xeplion 50 mg co mies.,
  - Rispolept Consta 37,5 mg co 2 tyg. odpowiada Xeplion 75 mg co mies.,
  - Rispolept Consta 50 mg co 2 tyg. odpowiada Xeplion 100 mg co mies.

Jednakże, ponieważ produkt leczniczy Xeplion może być stosowany w dawkach do 150 mg, które nie mają swojej dawki równoważnej rysperydonu przyjęto, że Xeplion 100 mg i 150 mg przyjmowany będzie przez pacjentów leczonych najwyższą dawką Rispolept Consta oraz, że maksymalna dawka PP-LAI będzie stosowana u 7,8% pacjentów, którzy wymagają doustnej suplementacji RIS podczas leczenia RIS-LAI (oszacowania na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych). Podsumowując, w analizie podstawowej przyjęto, że 7,8% chorych otrzyma w leczeniu podtrzymującym

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

najwyższą dawkę PP-LAI (150 mg co mies.), 46,8% – dawkę 100 mg, 31,1% – 75 mg, a 14,3% – 50 mg co mies.

- założono stosowanie leku przez pełen okres roku – nie uwzględniono niestosowania się pacjentów do zalecanego schematu leczenia (ang. *adherence*).

### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 22. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/ Uzasadnienie
Ceny zbytu netto poszczególnych dawek leku Xeplion	<p>██████ zł (50 mg)</p> <p>██████ zł (75 mg)</p> <p>██████ zł (100 mg)</p> <p>██████ zł (150 mg)</p>	Ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Xeplion w dawkach 50, 75, 100 i 150 mg zostały ustalone na jednakowym poziomie w przeliczeniu na ilość substancji czynnej (██████ za DDD = 2,5 mg, tj. ██████ za mg paliperidonu).
Lek wyznaczający podstawę refundacji w odrębnej grupie limitowej obejmującej paliperidon	Xeplion 75 mg	W rozważanym przypadku, gdzie ceny zbytu (i w konsekwencji ceny hurtowe) każdego z preparatów są jednakowe w przeliczeniu na DDD, wybór leku stanowiącego podstawę limitu nie ma znaczenia dla kalkulacji cen detalicznych, wpływając jedynie na wysokość dopłaty NFZ i świadczeniobiorcy za poszczególne preparaty.
Poziom odpłatności leków	Xeplion: bezpłatnie do wysokości limitu Rispolept Consta: ryczałt	Zgodnie z Art. 14 Ust. 1 pkt. 2 lit. b oraz Art. 72. Ustawy refundacyjnej, leki wymagające stosowania dłużej niż 30 dni, refundowane za odpłatnością ryczałtową w okresie sprzed obowiązywania Ustawy, zostały zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. W konsekwencji preparaty obecnie refundowanych leków II generacji w postaci depot – rysperydonu LAI (Rispolept Consta) jak również olanzapiny LAI (ZypAdhera) – są wydawane za odpłatnością ryczałtową, podczas gdy nowo refundowane leki stosowane w zaburzeniach psychiatrycznych mogą zostać zakwalifikowane do poziomu bezpłatnie (Art. 14. Ust. 1. pkt. 1; Ustawa o refundacji).
Przyjęta liczba dawek	Xeplion – 12 (1x miesiąc) Rispolept Consta – 26 (1x 2 tyg.)	Zgodnie z ChPL Xeplion oraz ChPL Rispolept Consta, przy uwzględnieniu schematu dawkowania dla terapii podtrzymującej, bez inicjacji leczenia.
Koszt podania leku	Koszt świadczenia – 49,98 zł (6 pkt x 8,33 zł)	Rozliczane poprzez świadczenie jednostkowe „porada lekarska terapeutyczna” z zakresu „świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych” (Katalog zakresów świadczeń PSY – zał. 1 do NFZ 78/2014)
Średnia wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień	Porada lekarska terapeutyczna - 8,33 zł	Raport IZWOZ 2015 (Tabela 7);

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Pominięto koszty związane z leczeniem działań niepożądanych oraz nawrotów. Ze względu na jednakową efektywność kliniczną porównywanych strategii, składowe te nie stanowią jednak kosztów różniących tj. nie wpływają na wyniki inkrementalne analizy.
- W analizie przyjęto pewne upraszczające założenia, m.in. nie uwzględniano ewentualnych różnic w poziomie *adherence* oraz możliwości zmiany terapii.

Powyższe ograniczenia są spójne ze zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

## 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	-
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?	TAK	Na podstawie wyników włączonych do AKL badań pierwotnych wykazano brak różnic w efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji i komparatora.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
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?	NIE	Pominięto. Komentarz analityka Agencji w rozdziale 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	Nie stwierdzono

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, natomiast alternatywnym podejściem analitycznym potencjalnie mogłoby być przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności. Wspomniane podejście alternatywne zastosowano w większości zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego, pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla rozważanej interwencji. We wszystkich odnalezionych opublikowanych analizach ekonomicznych PP-LAI stanowił terapię dominującą w stosunku do RIS-LAI.

W ramach przedłożonej AE Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji uzyskanych wyników z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych. Wykazała ona zbieżność wyników CMA Wnioskodawcy z wynikami opublikowanych CMA, w których porównywano PP-LAI vs RIS-LAI (*Pititto 2013, Dragosits 2012*): terapia PP-LAI generowała niższe koszty z punktu widzenia płatnika publicznego niż RIS-LAI. Wnioskodawca przeprowadził również walidację wewnętrzną modelu z zastosowaniem standardowych procedur: testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu poszczególnych formuł w modelu.

Agencja również przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszybie kalkulacyjnym poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym. W wyniku powyższej walidacji nie stwierdzono błędów w modelu, a zidentyfikowane ograniczenia opisano w dalszej części niniejszego rozdziału.

Ponadto Agencja w ramach prac nad niniejszą AWA zidentyfikowała 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla PP-LAI, wydane przez szkockie SMC (*SMC 2011*) oraz australijskie PBAC (*PBAC 2010*),



które zostały wydane w oparciu o analizy minimalizacji kosztów dla porównania PP-LAI vs RIS-LAI (szczegółowy opis powyższych rekomendacji znajduje się w rozdziale *Rekomendacje refundacyjne*).

Analizy Agencji zidentyfikowały następujące ograniczenia przedłożonej analizy ekonomicznej:

- w badaniach skuteczności klinicznej, na podstawie których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowano schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion inny niż przyjęty w analizie minimalizacji kosztów. Mianowicie, w badaniach porównujących PP-LAI z RIS-LAI (*Pandina 2011, Li 2011 oraz Fleischhacker 2012*) dawkę podtrzymującą produktu Xeplion podawano co 28 dni, natomiast w modelu analizy podstawowej przyjęto stosowanie leku 1x w miesiącu (12x na rok).
- Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leczenia działań niepożądanych, powołując się na równą efektywność kliniczną leku Xeplion i komparatora, którą wykazano w analizie klinicznej oraz na fakt, iż nie są to koszty różniące. Nie wykazano jednak porównywalnego profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji. Co więcej, w przypadku niektórych punktów końcowych badanych w ramach analizy bezpieczeństwa różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami są IS i wskazują na większość częstość występowania tych punktów w grupie PP-LAI (np. poważne TEAEs w badaniu *Fleischhacker 2012*). Powyższe wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi Wnioskodawca zaznaczył, iż uzyskanie IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami na niekorzyść wnioskowanej technologii dla niektórych punktów końcowych, wynikało z uwzględnienia w metaanalizach badania *Fleischhacker 2012*, w którym to badaniu stosowano mniejsze dawki paliperydonu niż w pozostałych badaniach, co w konsekwencji wiązało się z o połowę mniejszą średnią dawką tego leku (63,5 mg eq. vs >100 mg eq.). Wnioskodawca zwrócił również uwagę na stosowanie mniejszej dawki inicjującej, a także podawanie interwencji w miesiąc pośladkowy co wpływało na stężenie leku w organizmie. Należy zauważyć, że do najczęściej występujących TEAEs należało pogorszenie schizofrenii lub zaburzenia psychiatryczne, które związane są ze skutecznością leku. Analizy Agencji zgadzają się z faktem, że powyższe mogło mieć wpływ na ocenę profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i uznają, mając również na uwadze zapisy *ChPL Xeplion* o odpowiadających sobie profilach bezpieczeństwa PP i RIS, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych nie stanowią najprawdopodobniej kosztów różniących.
- Należy zauważyć, iż wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii opierały się na wynikach badań klinicznych, w których chorzy mieli ostrą postać schizofrenii. Zgodnie z *ChPL Xeplion* lek ten może być stosowany „(...) bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych (...)”, natomiast zgodnie z wnioskowanym wskazaniem „(...) w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych (...)” (wnioskowane wskazanie nie precyzuje nasilenia objawów). Powyższe nieścisłości w określeniu nasilenia choroby stanowią ograniczenie niniejszej analizy.
- Wnioskodawca nie przedłożył badania marketingowego *RECEPTOmetr Sequence*, co wskazane zostało w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi Wnioskodawca zaznaczył, że „(...) wyniki ww. badania zostały przywołane w analizie ekonomicznej wyłącznie celem potwierdzenia zasadności założonego udziału najwyższej dawki Xeplionu (...), zatem nie były wykorzystywane w obliczeniach analizy.”

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników AE z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Wyniki analiz zestawiono zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS jak i przy jego nieuwzględnieniu.

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zestawione w poniższej tabeli pokazują, że z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego + świadczeniobiorcy) roczne koszty terapii podtrzymującej PP-LAI w wariantcie z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 960 zł od rocznych kosztów terapii RIS-LAI. W wariantcie bez przyjęcia proponowanego RSS, koszt rocznej terapii produktem Xeplion jest wyższy o 1 469 zł w porównaniu z Rispolept Consta. Przyjmując perspektywę płatnika publicznego roczny koszt terapii podtrzymującej paliperydonem (Xeplion) jest o 1 869 zł niższy niż rysperydonem (Rispolept Consta), natomiast dla wariantu bez RSS jest o 1 561 zł wyższy w przypadku stosowania wnioskowanej technologii.

Tabela 24. Zestawienie kosztów terapii PP-LAI vs RIS-LAI dla rocznego horyzontu analizy z/bez uwzględnienia RSS [zł]

Wariant	Terapia	Perspektywa wspólna			Perspektywa płatnika publicznego		
		Koszt			Koszt		
		Leków	Podania leków	Całkowity	Leków	Podania leków	Całkowity
z RSS	PP-LAI			13 419			13 412
	RIS-LAI			15 379			15 280
	<b>Różnica PP-LAI vs RIS-LAI</b>			<b>-1 960</b>			<b>-1 869</b>
bez RSS	PP-LAI			16 848			16 841
	RIS-LAI			15 379			15 280
	<b>Różnica PP-LAI vs RIS-LAI</b>			<b>1 469</b>			<b>1 561</b>

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. ustawy o refundacji, analiza wnioskodawcy zawierała oszacowanie ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Xeplion, przy której różnica pomiędzy kosztami porównywanych interwencji (PP-LAI vs RIS-LAI) wynosi zero. W związku z faktem, iż podstawowym założeniem analiz jest równa efektywność kliniczna porównywanych interwencji przyjęto, że uzyskiwane efekty zdrowotne wyrażone jako liczba lat życia skorygowanych o jakość będą takie same dla technologii wnioskowanej i komparatora. Powyższe powoduje, że oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame. Cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Xeplion, przy której różnica pomiędzy kosztami porównywanych interwencji wynosi zero, dla wariantu bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej oszacowano na od [ ] dla dawki 50 mg do [ ] dla dawki 150 mg, natomiast z perspektywy płatnika publicznego cenę zbytu netto w tym wariantcie oszacowano na od [ ] dla dawki 50 mg do [ ] dla dawki 150 mg.

Dla oszacowań wariantu z RSS zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy: *Przedstawione ceny progowe w analizie z uwzględnieniem RSS należy interpretować jako maksymalne ceny zbytu netto, przy których – po pomniejszeniu o proponowane w RSS kwoty zwrotu – terapia PP-LAI pozostaje opłacalna. Nie są to zatem ceny efektywne dla płatnika (ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, ceny efektywne w wariantach z RSS i bez RSS są jednakowe i równe oszacowanym cenom progowym w analizie bez uwzględnienia RSS).*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Wariant	Cena zbytu netto [zł]			
	Xeplion 50 mg	Xeplion 75 mg	Xeplion 100 mg	Xeplion 150 mg
<b>Perspektywa wspólna</b>				
<b>z RSS</b>				
<b>bez RSS</b>				
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>				
<b>z RSS</b>				
<b>bez RSS</b>				

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach przedłożonej AE Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w wariantach z lub bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz z perspektywy płatnika publicznego lub wspólnej, testując następujące parametry/scenariusze:

- dawkowanie podtrzymujące LAI – analiza wariantów, w których pacjenci przyjmują jeden rodzaj dawek (niskie, umiarkowane, wysokie), które zastępowane są równoważnymi dawkami terapeutycznymi,
- uwzględnienie fazy inicjacji leczenia – przy założeniu 100% lub 74% inicjacji leczenia LAI w szpitalu oraz jednakowego (41,2 dni) lub różnego czasu hospitalizacji dla obu leków (34,0 dni dla PP-LAI i 48,4 dni dla

RIS-LAI) (oszacowania odsetków oraz czasu leczenia poszczególnymi interwencjami oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów),

- udział dawki PP-LAI 150 mg na poziomie 22,8% (na podstawie danych IMS),
- częstość stosowania PP-LAI co 28 dni (zgodnie z badaniami RCT PP-LAI vs RIS-LAI),
- lek wyznaczający podstawę limitu w grupie obejmującej PP-LAI: Xeplion 50 mg, 100 mg lub 150 mg,
- poziom odpłatności leków – technologia wnioskowana i komparator na ryczał lub bezpłatnie,
- uwzględnienie RSS dla produktu leczniczego Rispolept Consta (dane uzyskane od producenta – Wnioskodawca jest również podmiotem odpowiedzialnym dla leku Rispolept Consta),
- koszt podania leku – podanie leku rozliczane w ramach świadczenia „porada kontrolna” z zakresu świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych.

**Uwaga analityka Agencji:** świadczenie „porada kontrolna” nie obejmuje czynności pielęgniarskich, co uniemożliwia rozliczenie podania leku w ramach tego właśnie świadczenia<sup>1</sup>.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wariantów, w których zmiana różnicy kosztów całkowitych względem analizy podstawowej była większa niż 20% (wyniki zaokrąglono do pełnych złotych). Wyniki dla pozostałych wariantów przedstawiono w AE Wnioskodawcy str. 75-79. Rozważane warianty analizy wrażliwości nie spowodowały zmiany podstawowych wniosków – w każdym przypadku terapia PP-LAI pozostaje mniej kosztowna od RIS-LAI przy uwzględnieniu RSS i bardziej kosztowna od komparatora w przypadku braku RSS, oprócz wariantu uwzględniającego 100% inicjacji leczenia w szpitalu oraz różny czas hospitalizacji, w którym to wariantcie wykazano niższe koszty (0,4 – 0,5 tys.) dla PP-LAI niż dla komparatora w obu perspektywach, pomimo nieuwzględnienia RSS.

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza z RSS

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów PP-LAI vs RIS-LAI [zł]	Cena progowa Xeplion [zł]				Różnica vs wariant podstawowy [%]
		50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	
<b>Perspektywa wspólna</b>						
Wariant podstawowy	-1 960					-
Porównanie wysokich dawek	-2 793					42
100% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	-1 304					-33
100% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-3 643					86
74% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	-890					-55
74% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-2 621					34
Udział PP-LAI 150 mg = 22,8%	-877					-55
Stosowanie PP-LAI: co 28 dni	-842					-57
Uwzględnienie RSS dla Rispolept Consta	-1 664					-15
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>						
Wariant podstawowy	-1 869					-
Porównanie umiarkowanych dawek	-2 268					21
Porównanie wysokich dawek	-2 710					45
100% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	-1 223					-35
100% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-3 563					91
74% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	-806					-57
74% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-2 537					36
Udział PP-LAI 150 mg = 22,8%	-785					-58

<sup>1</sup> Zgonie z wykazem świadczeń gwarantowanych realizowanych w warunkach ambulatoryjnych psychiatrycznych i leczenia środowiskowego (domowego) oraz warunkami realizacji tych świadczeń; [http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal6\\_swgwaroppsych\\_04052011.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal6_swgwaroppsych_04052011.pdf) (dostęp 21.07.15 r.)

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów PP-LAI vs RIS-LAI [zł]	Cena progowa Xeplion [zł]				Różnica vs wariant podstawowy [%]
		50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	
Stosowanie PP-LAI: co 28 dni	-751	■	■	■	■	-60
Uwzględnienie RSS dla Rispolept Consta	-1 573	■	■	■	■	-16

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza bez RSS

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów PP-LAI vs RIS-LAI [zł]	Cena progowa Xeplion [zł]				Różnica vs wariant podstawowy [%]
		50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	
<b>Perspektywa wspólna</b>						
Wariant podstawowy	1 469	■	■	■	■	-
Porównanie niskich dawek	102	■	■	■	■	-93
Porównanie umiarkowanych dawek	590	■	■	■	■	-60
Porównanie wysokich dawek	1 049	■	■	■	■	-29
100% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	1 840	■	■	■	■	25
100% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-500	■	■	■	■	-134
74% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	2 458	■	■	■	■	67
74% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	727	■	■	■	■	-51
Udział PP-LAI 150 mg = 22,8%	2 816	■	■	■	■	92
Stosowanie PP-LAI: co 28 dni	2 873	■	■	■	■	96
Niższy koszt podania leków	1 819	■	■	■	■	24
Uwzględnienie RSS dla Rispolept Consta	1 765	■	■	■	■	20
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>						
Wariant podstawowy	1 561	■	■	■	■	-
Porównanie niskich dawek	243	■	■	■	■	-84,40
Porównanie umiarkowanych dawek	673	■	■	■	■	-56,85
Porównanie wysokich dawek	1 133	■	■	■	■	-27,43
100% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	1 920	■	■	■	■	23,05
100% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	-419	■	■	■	■	-126,84
74% inicjacji w szpitalu, jednakowy czas hospitalizacji	2 542	■	■	■	■	62,90
74% inicjacji w szpitalu, różny czas hospitalizacji	811	■	■	■	■	-48,02
Udział PP-LAI 150 mg = 22,8%	2 907	■	■	■	■	86,29
Stosowanie PP-LAI: co 28 dni	2 964	■	■	■	■	89,92
Niższy koszt podania leków	1 911	■	■	■	■	22,42
Uwzględnienie RSS dla Rispolept Consta	1 857	■	■	■	■	18,96

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejszej AWA Agencja ograniczyła się do weryfikacji założeń oraz wyników analizy ekonomicznej przedstawionych przez Wnioskodawcę. Odstępiono od wykonania obliczeń własnych, ze względu na niewykazanie błędów przyjętych założeń oraz w strukturze modelu oraz brak danych umożliwiających przyjęcie alternatywnych oszacowań.

Przy zastosowaniu modelu Wnioskodawcy przeanalizowano jedynie wariant, w którym wnioskowana technologia finansowana jest na poziomie odpłatności ryczałt oraz przy uwzględnieniu RSS dla komparatora (Risplept Consta), co zdaniem analityków Agencji wydaje się być wariantem najbardziej prawdopodobnym. Uzyskane wyniki nie wpływały na wcześniejsze wnioskowanie: terapia PP-LAI jest mniej kosztowna

w przypadku uwzględnienia RSS oraz bardziej kosztowna przy braku jego uwzględniania dla obu przyjmowanych perspektyw. W związku z powyższym wyników tych nie przedstawiono.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem zaprezentowanej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu) finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wnioskowanym wskazaniu, dla budżetu NFZ.

**Komentarz analityków AOTMiT:** Wskazanie rejestracyjne wnioskowanego leku, zgodne z ChPL Xeplion, jest następujące: „Produkt leczniczy XEPLION jest wskazany w leczeniu podtrzymującym 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 psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji”. Natomiast wskazanie zgodne z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku brzmi: „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” i stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

W AWB przeprowadzono epidemiologiczne oszacowanie wielkości populacji docelowej, wykonane na podstawie min.: danych WHO i GUS, danych sprzedażowych NFZ oraz *Białej Księgi 2011*, publikacji Instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz Raportu Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Nie odnaleziono wiarygodnych opublikowanych materiałów źródłowych dotyczących odsetka chorych, spełniających kryterium „udokumentowanego uporczywego braku współpracy”, zgodnego z przyjętą definicją MZ<sup>2</sup>. W związku z powyższym w celu określenia powyższego odsetka pacjentów, wykorzystano informacje z ankiety własnej Wnioskodawcy, przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Na podstawie powyższej ankiety określono również odsetek chorych, u których w wyniku uporczywego braku współpracy doszło do nawrotu choroby. W wyniku powyższego oszacowania uzyskano łączną liczebność populacji pacjentów, którzy mogą stosować jeden z atypowych leków w postaci LAI (RIS-LAI, OLZ-LAI i PP-LAI).

Wnioskodawca wskazał jednakże, iż wielkość powyższej populacji docelowej, oszacowanej na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych „należy traktować z ostrożnością ze względu na niepewność kluczowych parametrów (zwłaszcza odsetka chorych z udokumentowanym uporczywym brakiem współpracy, w przypadku którego zakres podawany przez ekspertów był stosunkowo szeroki)”. W związku z czym, oraz przy założeniu, że rozpoczęcie refundacji produktu leczniczego Xeplion nie wpłynie na „liczbę chorych, u których stosowane są atypowe neuroleptyki w postaci o przedłużonym uwalnianiu”, Wnioskodawca postanowił przeprowadzić AWB w oparciu o oszacowanie liczebności populacji docelowej,

<sup>2</sup> przedstawioną w komunikacie Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego ze stycznia 2013 r., zgodnie z którą „udokumentowany uporczywy brak współpracy” należy rozumieć jako „długotrwałe (trwające co najmniej 4 tyg.) i utrzymujące się mimo próby zmiany postępowania chorego co najmniej jedno z poniższych:

1. niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zaleconej dawce i w zalecony sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyboru leku, jego dawkowania i formy podawania);
2. stosowanie leków i ich dawek niezgodnie z zaleceniem lekarza;
3. dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecone przez lekarza ani uzasadnione medycznie;
4. niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków”

Źródło: <http://psychiatria.org.pl/news.tekst.113.komunikat.prezesa.ptp.w.sprawie.zasad.refundacji.lekow.stosowanych.w.psychiatrii.i.w.rozpoznaniach.icd.10.od.f00.do.f99> (data dostępu: 20.08.2015 r.)



określonej na podstawie historycznych danych refundacyjnych NFZ dla preparatów LAI, aktualnie refundowanych na terenie Polski: Risperlept Consta (RIS-LAI) i ZypAdhera (OLZ-LAI).

**Komentarz analityków AOTMiT:** W związku z zawartym w opisie populacji docelowej z wniosku refundacyjnego dla preparatu Xeplion zapisem ograniczającym jej zakres do chorych „... u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem”, oraz brakiem danych umożliwiających określenie takiego odsetka chorych, analitycy uważają, iż oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych, dotyczących preparatów LAI aktualnie refundowanych w Polsce, jest uzasadnione.

### Perspektywa

W ramach AWB obliczenia dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta.

### Horyzont czasowy

AWB Wnioskodawcy została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2016-2018. Przyjęto go na podstawie prognozowanego umieszczenia preparatu na liście leków refundowanych od początku 2016 r.

### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym produkt leczniczy Xeplion nie jest objęty finansowaniem ze środków publicznych. Płatnik publiczny ponosi wydatki związane z kontynuacją finansowania aktualnie refundowanych leków atypowych w postaci iniekcji domięśniowych – Risperlept Consta i ZypAdhera.
- scenariusz nowy (w 3 wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym), w którym produkt leczniczy Xeplion zostaje umieszczony w wykazie leków refundowanych, wydawanych bezpłatnie (do wysokości ustalonego limitu finansowania) we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu istniejącym prognozę wielkości rynku przeprowadzono w oparciu o historyczne dane refundacyjne NFZ, dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań leków dostępnych w aptece na receptę: Risperlept Consta (dane z lat 2010-2014) i ZypAdhera (dane z lat 2012-2014). Na podstawie linii trendu, dopasowanych do historycznych danych NFZ dla okresów do i po rozpoczęciu refundacji leku ZypAdhera stwierdzono, iż w obu tych okresach wzrost liczby zrefundowanych opakowań był zbliżony i wyniósł średnio 3%/kwartał. Na powyższej podstawie w ramach AWB przyjęto założenie, iż objęcie refundacją kolejnego atypowego leku w postaci LAI (wnioskowany Xeplion) również nie wpłynie na dynamikę wzrostu rynku atypowych LAI. Ponadto na podstawie liczby zrefundowanych przez NFZ opakowań obliczono liczbę kwartalnych terapii przy założeniu stosowania RIS-LAI co 14 dni natomiast OLZ-LAI co 14 dni (dawka 210 mg i 66% dawki 300 mg) i 28 dni (dawka 405 mg i 34% dawki 300 mg). Do powyższych danych dopasowano liniowy trend liczby terapii RIS-LAI oraz OLZ-LAI i na jego podstawie określono miesięczny przyrost liczby pacjentów leczonych LAI (łącznie oraz dla każdego z leków). We wszystkich oszacowaniach AWB założono również, iż zdecydowana większość inicjacji terapii odbywa się w szpitalu, dlatego też dane NFZ, dotyczące aptek otwartych nieobejmujące zużycia leków w ramach hospitalizacji, wiarygodnie odzwierciedlają strukturę zużycia poszczególnych dawek w terapii podtrzymującej. Dane NFZ nie pozwoliły jednak na określenie liczby pacjentów nowo rozpoczynających leczenie LAI oraz je kontynuujących. Dane te oszacowano na podstawie rozkładu czasu leczenia LAI, określonych na podstawie publikacji *Bitter 2013*. Na jej podstawie przyjęto, iż miesięczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia podtrzymującego wynosi 6,5%. Na podstawie powyższych danych określono comiesięczną liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie jednym z LAI. Również na podstawie danych NFZ (za rok 2014) określono udziały poszczególnych schematów dawkowania podtrzymującego RIS-LAI, a na podstawie danych historycznych NFZ założono, że będą one stałe w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy. W analogiczny sposób określono udziały schematów dawkowania OLZ-LAI (dodatkowo uwzględniając dane z badania *McDonnell 2014*, dotyczące częstości podawania dawki 300 mg), które były jednakże wykorzystane w oszacowaniach AWB jedynie w jednym z wariantów analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte udziały schematów dawkowania RIS-LAI w leczeniu podtrzymującym.

Tabela 28. Udział poszczególnych schematów dawkowania podtrzymującego RIS-LAI przyjęty w AWB (wariant podstawowy)

Schemat dawkowania podtrzymującego	Udziały
25 mg co 2 tygodnie	
37,5 mg co 2 tygodnie	



Schemat dawkowania podtrzymującego	Udziały
50 mg co 2 tygodnie	

Na podstawie powyższych danych określono liczbę pacjentów leczonych danym schematem dawkowania podtrzymującego. Średnia liczba leczonych pacjentów w dowolnym punkcie czasowym w pierwszych 3 latach rozważanego horyzontu przedstawiono w tabeli 10 w AWB Wnioskodawcy, a szczegółowe oszacowania populacji znajdują się w przedłożonym modelu.

W scenariuszu nowym założono, iż wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej (Xeplion) nie spowoduje zwiększenia ogólnej liczby leczonych LAI w stosunku do scenariusza istniejącego i będzie skutkowało przejmowaniem przez PP-LAI części udziałów w rynku preparatu RIS-LAI. Dynamika zmian została oszacowana na podstawie ankiety przeprowadzonej przez Wnioskodawcę wśród 5 ekspertów klinicznych. Przedstawiono oddzielnie prognozę dla 2 grup: pacjentów wcześniej nieleczonych lekami LAI, kwalifikujących się do leczenia w wyniku nawrotu spowodowanego brakiem współpracy oraz pacjentów aktualnie leczonych RIS-LAI, którzy przejdą na leczenie PP-LAI. Powyższy podział był niezbędny ze względu na konieczność przeprowadzenia terapii inicjującej u pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące lekami LAI, które zaś nie dotyczy chorych przełączanych z RIS-LAI na PP-LAI (zgodnie z *ChPL Xeplion*). Poszczególne warianty AWB (podstawowy, minimalny i maksymalny) różniły się przyjętymi wartościami dynamiki przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię lekową. W wariantach podstawowym przyjęto wartości średnie z oszacowań ekspertów, natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym wykorzystano odpowiednie skrajne wartości, przedstawione przez ankietowanych ekspertów. We wszystkich wariantach założono natomiast, iż poziom zastępowania poszczególnych dawek RIS-LAI będzie jednakowy. Szczegółowe dane w tabeli poniżej.

Tabela 29. Uwzględnione w poszczególnych wariantach scenariusza nowego względne udziały w rynku dla leku Xeplion [%]

Grupa pacjentów	Rok 1			Rok 2-3		
	Podst.	Min.	Maks.	Podst.	Min.	Maks.
Chorzy wcześniej nieleczeni LAI	60			84		
Chorzy zmieniający terapię z RIS-LAI na PP-LAI	7			15		

Względne udziały poszczególnych dawek PP-LAI w leczeniu podtrzymującym przyjęto przy założeniu zastępowania równoważnych dawek RIS-LAI, zgodnie z zapisami *ChPL Xeplion*:

- Risperlept Consta 25 mg co 2 tyg. →Xeplion 50 mg co miesiąc;
- Risperlept Consta 37,5 mg co 2 tyg. →Xeplion 75 mg co miesiąc;
- Risperlept Consta 50 mg co 2 tyg. →Xeplion 100 mg lub 150 mg co miesiąc.

Xeplion w dawce 150 mg raz w miesiącu, nie ma odpowiednika w dawce równoważnej wśród dostępnych na polskim rynku preparatów RIS-LAI, w związku z czym w AWB założono, iż powyższa prezentacja leku będzie stosowana wśród pacjentów stosujących RIS-LAI w dawce 50 mg co 2 tyg. i wymagających dodatkowej suplementacji doustnym preparatem RIS. Odsetek pacjentów wymagających dodatkowej suplementacji RIS *p.o.* określono na podstawie przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych ankiety (przyjęto iż jest to 7,8% pacjentów stosujących RIS-LAI w dawce 50 mg). W związku z dużą niepewnością powyższego oszacowania i dużego wpływu tego parametru na wyniki AWB, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość 22,8%, wyznaczoną w oparciu o proporcję sprzedaży dawek PP-LAI 100 mg i 150 mg na rynkach europejskich w latach 2011-2014, określoną na podstawie danych sprzedażowych IMS, dostarczonych przez wnioskodawcę. Ostateczny uwzględniony w AWB udział poszczególnych schematów terapii podtrzymujących PP-LAI przedstawiono w poniższej tabeli. Podobnie jak w przypadku scenariusza istniejącego, założono stałość udziałów poszczególnych schematów terapii w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 30. Udział poszczególnych schematów dawkowania PP-LAI w scenariuszu nowym

Schemat dawkowania podtrzymującego PP-LAI	Udziały
50 mg co miesiąc	14,3%
75 mg co miesiąc	31,1%
100 mg co miesiąc	46,8%
150 mg co miesiąc	7,8%

## Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty leków (Xeplion, Rispolept Consta, ZypAdhera);
- Koszty podania leków;
- Koszty inicjacji leczenia w warunkach szpitalnych.

Pozostałe kategorie kosztów, występujących w procesie leczenia schizofrenii, w tym koszty leczenia działań niepożądanych i nawrotów choroby, w związku z wykazaniem w AKL równej efektywności klinicznej porównywanych preparatów, uznano za nieróżniące.

Ze względu na jednakowy koszt DDD leku we wszystkich wnioskowanych opakowaniach produktu leczniczego Xeplion, zawierających różne dawki, w analizie założono, iż podstawę limitu w grupie obejmującej paliperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu będzie wyznaczać preparat Xeplion w dawce 75 mg, odpowiadający – zgodnie z DDD – terapii miesięcznej.

W tabeli poniżej przedstawiono urzędowe ceny oraz wysokości limitu finansowania w przypadku umieszczenia produktu Xeplion w wykazie leków refundowanych, biorąc pod uwagę proponowaną przez wnioskodawcę wysokość cen zbytu oraz obowiązującą wysokość urzędowej marży hurtowej.

Tabela 31. Oszacowane ceny poszczególnych formułacji leku Xeplion w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej

Xeplion w dawce [mg]	Liczba DDD w op.*	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
50	20					
75**	30					
100	40					
150	60					

\* DDD = 2,5 mg (WHO); \*\* preparat wyznaczający podstawę limitu w grupie

W tabeli poniżej przedstawiono koszty uwzględnionego w wariantcie podstawowym AWB komparatora: Rispolept Consta (RIS-LAI) pochodzące z „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym za-kresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, obowiązującego na dzień 1 maja 2015 r. Ceny te są zgodne z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. obowiązującym w chwili zakończenia prac na niniejszą AWA.

Tabela 32. Koszty komparatora uwzględnionego w wariantcie podstawowym AWB

Rispolept Consta – postać i dawka	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 25 mg	323,43	319,26	7,37
rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 37,5 mg	478,89	478,89	3,20
rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 mg	634,36	634,36	3,20

Koszty podania leków (wizyta ambulatoryjna) i koszty hospitalizacji celem inicjacji leczenia, obliczono natomiast w oparciu o wycenę punktową odpowiedniego świadczenia z katalogu zakresów świadczeń, stanowiącego załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, oraz o średnią cenę punktu rozliczeniowego, określonego na podstawie raportu „Schizofrenia – Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych”, przygotowanego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego (IZWOZ 2015). Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Koszty podania leków w ramach opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa	Cena punktu rozliczeniowego [zł]	Koszt świadczenia [zł]
świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	5.15.12.0000257	porada lekarska terapeutyczna	6	8,33	49,98
świadczenia psychiatryczne dla dorosłych	5.15.12.0000034	osobdzień w oddziale psychiatrycznym	15	10,83	162,45

## Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Xeplion nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją poprzez umieszczenie jej na „Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, wydawanego bezpłatnie świadczeniobiorcom w zakresie wnioskowanego wskazania „Leczenie 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”, w ramach nowej grupy limitowej – „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperidonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu”. W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy, doprecyzowanym w odpowiedzi na Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Wnioskodawca powołuje się na spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy o refundacji, wskazując na:

- uzyskanie dodatkowego efektu zdrowotny wynikającego ze zwiększonego *adherence* związanego z redukcją liczby wstrzyknięć względem RIS-LAI (raz w miesiącu vs raz na 2 tyg.), krótkim czasem do uzyskania efektu terapeutycznego, prostą inicjacją terapii bez potrzeby suplementacji doustnej (w grupie chorych z łagodnymi do umiarkowanych objawów psychiatrycznych – przypis analityka Agencji);
- brak konieczności kilkugodzinnej obserwacji tuż po podaniu ani wielotygodniowej suplementacji lekami doustnymi;
- różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice względem RIS-LAI;
- dotychczasowe decyzje dla pozostałych leków z grupy LAI – wszystkie refundowane leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu, stosowane w iniekcji (rysperydon, olanzapina, flupentiksol, haloperidon i zyklopentiksol) są finansowane w ramach oddzielnych grup limitowych, pomimo jednoczesnej refundacji doustnych prezentacji tych produktów leczniczych.

## Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia AWB:

- W związku z brakiem wiarygodnych danych literaturowych dotyczących czasu leczenia preparatami LAI dla populacji polskiej, liczbę nowych pacjentów w każdym miesiącu analizy modelowano w oparciu o dane z węgierskiego rejestru.
- Nie uwzględniono kosztów doustnej suplementacji rysperydonem u pacjentów przyjmujących rysperydon LAI. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych dotyczy to ~8% chorych leczonych tą technologią lekową.
- Strukturę i wielkość rynku LAI w Polsce oszacowano na podstawie upraszczających założeń, m.in. przyjęto stałą proporcję poszczególnych schematów dawkowania podtrzymującego w horyzoncie czasowym analizy.

Powyższe ograniczenia są spójne z zidentyfikowanymi przez analityków Agencji. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na wykorzystanie w AWB danych pozyskanych z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych i rozbieżność wartości przez nich wskazanych. Stanowi to także ograniczenie niniejszej analizy, ale ze względu na brak odpowiednich danych literaturowych stanowiło właściwe podejście metodologiczne.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. 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?	TAK	W związku z wskazaniem rejestracyjnym zawierającym ograniczenie populacji docelowej do chorych, którzy wcześniej osiągnęli stabilizację choroby podczas leczenia RIS-LAI lub PP-LAI, oszacowanie liczby pacjentów na podstawie danych sprzedażowych wydaje się słuszne.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Horyzont czasowy wynosi 3 lata (2016-2018). Założenia przyjęte w wykorzystanym modelu determinują comiesięczny wzrost liczby pacjentów leczonych

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		wnioskowaną technologią, w związku z czym w horyzoncie czasowym analizy następuje ciągły wzrost populacji. W tych warunkach, przy uwzględnieniu uzyskania potencjalnie lepszego <i>compliance</i> przy stosowaniu leku Xeplion, stabilizacja może nastąpić po przejęciu 100% rynku, co nie następuje w przyjętym horyzoncie czasowym – w wariancie podstawowym.
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dynamika przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię lekową została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Takie założenia są obciążone jednak pewną niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK?	Niepewności związane z pierwotnie wskazanym uzasadnieniem wskazano w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. Odpowiedź wnioskodawcy została przedstawiona w poprzednim rozdziale (uzyskanie dodatkowego efektu ma wynikać głównie z rzadszego schematu dawkowania PP-LAI względem RIS-LAI, a co jest z tym związane uzyskaniem wyższego <i>adherence</i> ).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowany lek może być stosowany została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych. Populacja docelowa została zaś oszacowana w oparciu o historyczne dane refundacyjne NFZ leków LAI dostępnych w ramach refundacji w Polsce. Pozostałe założenia, w szczególności oszacowania dotyczące liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku obliczono na podstawie prognozy dotyczącej przejmowania rynku przez wnioskowany lek, opartej na przewidywaniach ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Wnioskodawcę.


Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	24,5 tys.
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	Rok 1: 8 110 Rok 2: 8 781 Rok 3: 9 453
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 1 983 Rok 2: 5 092 Rok 3: 7 150

\* podano średnią liczbę pacjentów leczonych RIS-LAI w scenariuszu istniejącym (łącznie terapia inicjująca i podtrzymująca), jako że najbardziej odpowiada ona wnioskowanemu wskazaniu.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych dot. produktu leczniczego Xeplion, liczba pacjentów ze wskazaniem do stosowania PP-LAI to ok. 7 000 – 8 000 osób. Natomiast Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałecki wskazał, iż od 4 do 6 % pacjentów to osoby stosujące preparaty LAI. Biorąc pod uwagę oszacowania wnioskodawcy dot. liczebności pacjentów, którzy przyjmują leczenie przeciwpsychotyczne (187 021 chorych), odsetki wskazane przez Konsultanta Krajowego są tożsame z liczebnością ok. 7 481 – 11 221 chorych. Oszacowania obu ekspertów są zgodne z założeniami wnioskodawcy (8 110 – 9 453 osób ze wskazaniem określonym we wniosku dla kolejnych lat analizowanego horyzontu czasowego).

Tabela 36. Oszacowania eksperckie dot. liczebności populacji docelowej

Ekspert	Liczba pacjentów ze wskazaniem do stosowania PP-LAI
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałecki Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	4 – 6% leczonych chorych to osoby stosujące preparaty LAI
	7 000 – 8 000 osób (30 – 40 % chorych, którzy aktualnie stosują RIS-LAI)

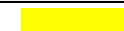
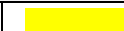
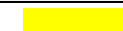



W czasie prac nad niniejszą AWA, Agencja otrzymała również dane NFZ (pismo znak: DAiS.035.4.2015.W.23501.TC, z dnia 10.08.2015 r.), z którym przekazano dane NFZ dotyczące refundacji leków LAI zrefundowanym w poszczególnych latach. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli, należy jednakże pamiętać, iż możliwym jest aby w danym roku pacjent przyjmował różne dawki RIS-LAI oraz OLZ-LAI, a więc wartości te stanowią jedynie przybliżenie rzeczywistej liczby pacjentów, leczonych tymi lekami.

Tabela 37. Dane NFZ dot. liczby unikatowych numerów pesel pacjentów przyjmujących poszczególne leki w latach 2012 - 2014

Lek	Liczba unikalnych numerów PESEL		
	2012	2013	2014
Zypadhera (olanzapina)	582	844	1 244
Risperidon Consta (rispolept)	9 710	10 507	9 025

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AWB Wnioskodawcy.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy

Koszty [zł]	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Perspektywa NFZ						
<b>z RSS</b>						
Lek Xeplion	0	0	0			
Wszystkie leki (w tym Xeplion)	122 873 838	135 422 015	147 970 191	120 937 404	130 044 342	140 227 107
Wizyty ambulatoryjne	10 749 070	11 768 522	12 787 974	9 589 970	8 549 582	8 153 158
Hospitalizacje	50 193 205	54 589 135	58 985 065	50 193 205	54 589 135	58 985 065
<b>ŁĄCZNE KOSZTY</b>	<b>183 816 113</b>	<b>201 779 671</b>	<b>219 743 230</b>	<b>180 720 579</b>	<b>193 183 059</b>	<b>207 365 329</b>
<b>bez RSS</b>						
Lek Xeplion	0	0	0			



Koszty [zł]	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
Wszystkie leki (w tym Xeplion)	122 873 838	135 422 015	147 970 191	126 618 277	145 820 702	162 942 823
Wizyty ambulatoryjne	10 749 070	11 768 522	12 787 974	9 589 970	8 549 582	8 153 158
Hospitalizacje	50 193 205	54 589 135	58 985 065	50 193 205	54 589 135	58 985 065
<b>ŁĄCZNE KOSZTY</b>	<b>183 816 113</b>	<b>201 779 671</b>	<b>219 743 230</b>	<b>186 401 451</b>	<b>208 959 418</b>	<b>230 081 045</b>
<i>Perspektywa pacjenta</i>	2016	2016	2017	2016	2017	2018
Lek Xeplion	0	0	0			
<b>ŁĄCZNE KOSZTY</b>	<b>865 171</b>	<b>953 221</b>	<b>1 041 271</b>	<b>713 490</b>	<b>531 988</b>	<b>434 755</b>

W scenariuszu istniejącym, zakładającym brak refundacji produktu leczniczego Xeplion w rozpatrywanym wskazaniu, całkowite wydatki NFZ ukształtowały się na poziomie: 184, 202 i 220 mln zł, a dla pacjenta na poziomie: 865, 953 tys. zł i 1,04 mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Jedynym kosztem ponoszonym przez pacjenta i najwyższym kosztem płatnika publicznego jest koszt leków. NFZ wydaje również znaczące środki na inicjacje leczenia w ramach opieki szpitalnej oraz podawanie leków w ramach opieki ambulatoryjnej.

W scenariuszu nowym, w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego, całkowite wydatki NFZ z uwzględnieniem zaproponowanego RSS ukształtowały się na poziomie: 180, 193 i 207 mln zł, natomiast bez RSS na poziomie: 186, 209 i 230 mln zł. Wydatki z perspektywy pacjenta w kolejnych latach horyzontu czasowego wynosiły natomiast odpowiednio: 713, 532 i 435 tys. zł. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym jedynym kosztem ponoszonym z perspektywy pacjentów jest zakup leków, natomiast NFZ wydaje również znaczące środki na opiekę szpitalną i ambulatoryjną związaną z inicjacją i kontynuacją terapii lekami LAI.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne

	Kategoria kosztów	2016	2017	2018
PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ z RSS			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-3 095 534	-8 596 613	-12 377 901
	Perspektywa NFZ bez RSS			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	2 585 338	7 179 747	10 337 815
MINIMALNY	Perspektywa pacjenta			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-151 681	-421 233	-606 516
	Perspektywa NFZ z RSS			
MAKSYMALNY	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-2 390 221	-6 891 578	-10 121 900
	Perspektywa NFZ bez RSS			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	1 996 272	5 755 730	8 453 641
	Perspektywa pacjenta			
MAKSYMALNY	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-117 121	-337 687	-495 972
	Perspektywa NFZ z RSS			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-5 073 692	-12 171 767	-15 661 870
	Perspektywa NFZ bez RSS			
MAKSYMALNY	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	4 237 463	10 165 656	13 080 531
	Perspektywa pacjenta			
	ŁĄCZNE KOSZTY [zł]	-248 610	-596 415	-767 430

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu) wzrost lub spadek wydatków płatnika publicznego będzie uzależniony od uwzględnienia zaproponowanego RSS.

W wariantach podstawowym (minimalnym; maksymalnym) z RSS, w perspektywie płatnika publicznego, w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, oszacowane **oszczędności** wynoszą: 3,1 mln zł, 8,6 mln zł i 12,4 mln zł (min: 2,4 mln zł, 6,9 mln zł, 10,1 mln zł; maks: 5,1 mln zł, 12,2 mln zł, 15,7 mln zł).

W wariantach podstawowym (minimalnym; maksymalnym) bez RSS, w perspektywie płatnika publicznego, w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, oszacowane **dodatkowe koszty** wynoszą: 2,6 mln zł, 7,2 mln zł i 10,3 mln zł (min: 2 mln zł, 5,8 mln zł, 8,5 mln zł; maks: 4,2 mln zł, 10,2 mln zł, 13,1 mln zł).

Z perspektywy świadczeniobiorcy następuje spadek wydatków w każdym z przedstawionych scenariuszy.

Największy wpływ na wystąpienie dodatkowych kosztów lub oszczędności u płatnika publicznego ma cena wnioskowanej technologii lekowej, na którą bezpośrednio wpływa zaproponowany RSS, polegający na zwrocie części wydatków ponoszonych na preparat Xeplion. Oszczędności są również generowane w wyniku zmniejszenia częstotliwości przyjmowania wnioskowanej technologii w stosunku do preparatu Rispolept Consta i w związku z tym spadkiem kosztów finansowania z budżetu płatnika wizyt ambulatoryjnych. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości (jej założenia i wyniki przedstawiono w AWB Wnioskodawcy w Rozdz. 1.1.17.5). Niemalże w żadnym z wariantów nie zmieniało się wnioskowanie względem analizy podstawowej, poza analizą w wariacie bez uwzględnienia RSS przy przyjęciu krótszej hospitalizacji w celu inicjacji PP-LAI, gdzie w wyniku objęcia leku Xeplion refundacją generowane są oszczędności.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejsze AWA Agencja ograniczyła się do weryfikacji założeń oraz wyników analizy wpływu na budżet przedstawionych przez Wnioskodawcę. Odstąpiono od wykonania obliczeń własnych, ze względu na nieliczne zastrzeżenia w stosunku do analiz Wnioskodawcy oraz brak danych umożliwiających przyjęcie alternatywnych oszacowań.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ramach poprzedniego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion (zlecenie MZ MZ-PLR-460-18226-2/KWA/13; znak sprawy: AOTM-OT-4350-5/2013) proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka obejmował

Należy zauważyć, iż w ramach aktualnego wniosku dot. preparatu Xeplion, proponowany instrument podziału ryzyka polega jedynie

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy racjonalizacyjnej: Wskazanie rozwiązań, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu) stosowanego w wnioskowanym wskazaniu w latach 2016 – 2018.

Horyzont czasowy: przyjęty w analizie racjonalizacyjnej (AR) horyzont czasowy obejmuje trzy pierwsze lata refundacji wnioskowane technologii lekowej (2016 r. – 2018 r.) – horyzont tożsamy z przyjętym w ramach AWB.

Perspektywa: płatnik publiczny (NFZ) – analogiczna do tej przyjętej w AWB

Proponowane rozwiązanie: Wnioskodawca proponuje objęcie refundacją odpowiedników preparatów zawierających substancję czynną rytuksymab (Mabthera) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczanego na refundację cen leków oryginalnych (zgodnie z zapisami Art. 13 ust. 2 Ustawy o refundacji).

**Kluczowe założenia przyjęte w analizach wnioskodawcy:**

- uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z *Komunikatami NFZ* dot. kwot refundacji (dane refundacyjne z 2014 roku),
- założono iż wprowadzenie do wykazu produktów biopodobnych dla rytuksymabu, spowoduje redukcje limitu finansowania o 25%,
- założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak raportowano w *Komunikatach NFZ*),

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej pokrywające wzrost wydatków płatnika publicznego wykazany w AWB w wariancie podstawowym nieuwzględniającym RSS. Oszczędności, które wynikać będą z uwolnienia środków po objęciu refundacją leków biopodobnych w pełni pokryją koszty związane z refundacją technologii wnioskowanej, w przypadku realizacji wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet oraz nieprzyjęciu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

**Tabela 40. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – wariant podstawowy bez RSS analizy wpływu na budżet**

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (na rok) [mln zł]		
	2016	2017	2018
Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z AWB	2,6	7,2	10,3
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy przy braku redukcji cen	228,1	228,1	228,1
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy z redukcją cen	171,1	171,1	171,1
Uwolnione środki	57	57	57
<b>Bilans wydatków/uwolnionych środków</b>	<b>-54,4</b>	<b>-49,8</b>	<b>-46,7</b>

**9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii****9.1. Rekomendacje kliniczne**

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji (02.07.15 r.) odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które wymieniają palmitynian paliperydonu jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii. Rekomendacja *WFSBP 2013* podkreśla, że istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu. 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 2013*), kanadyjska (*CADTH 2011*) i polska (*Jarema 2015*) wymieniają palmitynian paliperydonu wyłącznie jako dostępną opcję terapeutyczną. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis fragmentów rekomendacji, które dot. wnioskowanej technologii. Pozostałe wytyczne opisane zostały w rozdziale *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

**Tabela 41. Rekomendacje kliniczne**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Szkocja Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013	Postępowanie w schizofrenii	Przegląd systematyczny baz danych: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cinahl, PsycINFO i The Cochrane Library.	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 poprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji).
Ogólnosiwiatowa World Federation of Societies of Biological Psychiatry	2 część aktualizacji wytycznych na temat leczenia biologicznego schizofrenii. Przedmiotem aktualizacji było:	Przegląd systematyczny baz danych: The Cochrane Library, MEDLINE (PubMed).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem palmitynianu paliperydonu w leczeniu schizofrenii.</li> <li>• Nie ma dowodów świadczących o wyższej skuteczności palmitynianu paliperydonu do iniekcji w porównaniu z paliperydonem podawanym drogą doustną.</li> <li>• Palmitynian paliperydonu wydaje się być równie skuteczny, jak</li> </ul>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
(WFSBP), 2013	długoterminowe leczenie schizofrenii i korzystanie ze środków przeciwpsychotycznych		rysperydon LAI. <ul style="list-style-type: none"> <li>Wszystkie rekomendacje posiadały ocenę (A1), gdzie: 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.</li> </ul>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 2 lipca 2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, dotyczących stosowania palmitynianu paliperydonu u chorych ze schizofrenią, w wyniku którego odnaleziono 6 rekomendacji. Trzy z nich (PBAC 2010, PTAC 2012, CADTH 2011) dotyczyły produktu leczniczego Invega Sustenna, który zawiera tą samą substancję czynną co wnioskowana technologia.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: walijską (AWMSG 2012) i francuską (HAS 2012 – pozytywna dla jednego z dwóch wskazań) z 2012 r., szkocką (SMC 2011) z 2011 r. oraz australijską (PBAC 2010) z 2010 r. Wydanie pozytywnej rekomendacji uzasadniano wyższą skutecznością palmitynianu paliperydonu w stosunku do placebo i nie gorszą skutecznością w porównaniu z rysperydonem LAI w danym wskazaniu. Rekomendacja pozytywna HAS dot. wskazania: *leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem*.

Wyszukano jedną pozytywną rekomendację z ograniczeniami wydaną przez nowozelandzką agencję PTAC (PTAC 2012), która stwierdzała, 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 2012 – negatywna dla jednego z dwóch wskazań) z 2012 r. oraz kanadyjską (CADTH 2011) z 2011 r. Rekomendacja HAS dotyczyła refundacji wnioskowanej technologii we wskazaniu: „*stosowanie produktu Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji, u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon*”. Rekomendacja francuska jest negatywna w tym wskazaniu ze względu na utrudnione określenie populacji docelowej oraz, przy ówczesnym stanie wiedzy, niewystarczające rzeczywiste korzyści stosowania produktu Xeplion. 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 2012)* i *Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGM)*. W przypadku NETAG była ona negatywna, co uzasadnione było brakiem pewności co do skuteczności produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii oraz zbyt wysokimi kosztami tej technologii. Natomiast w decyzji podjętej przez GMMMGM rekomenduje się stosowanie palmitynianu paliperydonu (Xeplion), jako jednej z opcji leczenia schizofrenii u pacjentów, u których długodziałające atypowe leki w postaci wstrzyknięć wydają się odpowiednie.

Tabela 42. 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	<u>Zalecenia: rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u> (wskazanie: schizofrenia). <u>Uzasadnienie:</u> PTAC uznał, że palmitynian paliperydonu może zostać wpisany do Wykazu Farmaceutycznego jedynie pod warunkiem, że będzie tak samo lub mniej kosztowny niż rysperydon LAI. <u>Komentarz analityka:</u> W 2010 r. podkomitet PTAC ds. zdrowia psychicznego wydał <b>pozytywną rekomendację</b> dla palmitynianu paliperydonu, nadając jednocześnie rekomendacji niski priorytet.
AWMSG (Walia), 2012	Xeplion (palmitynian paliperydonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 50	<u>Zalecenia: pozytywna rekomendacja refundacyjna</u> (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 psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji). <u>Uzasadnienie:</u> rekomendację wydano w oparciu o Raport Ewaluacyjny AWMSG, rada nr. 2512;

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	wstępną rekomendację i odpowiedź wnioskodawcy na rekomendację; opinie ekspertów oraz pacjentów lub ich opiekunów. <u>Komentarz analityka:</u> Produkt leczniczy Xeplion po raz pierwszy był przedmiotem oceny w 2011 r. AWNSG wystawiło wówczas <b>rekomendację negatywną</b> ze względu na nieudowodnioną efektywność kosztową.
HAS (Francja), 2012	Xeplion (palmitynian paliperidonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<u>Zalecenia:</u> <b>pozytywna rekomendacja refundacyjna</b> (wskazanie: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem). <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano wyższą skuteczność produktu Xeplion w stosunku do placebo w zapobieganiu nawrotom schizofrenii u ustabilizowanych pacjentów oraz nie gorszą skuteczność w porównaniu do Risperdal Consta (rysperydon LAI) w symptomatycznej kontroli schizofrenii. Rzeczywista korzyść stosowania produktu leczniczego Xeplion w danym wskazaniu jest istotna. <u>Zalecenia:</u> <b>negatywna rekomendacja refundacyjna</b> (wskazanie: stosowanie produktu Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji, u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperidon lub rysperydon). <u>Uzasadnienie:</u> Przy obecnym stanie wiedzy rzeczywiste korzyści stosowania produktu leczniczego Xeplion, bez wcześniejszej stabilizacji pacjenta za pomocą terapii doustnej, są niewystarczające. Ograniczeniami do stosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu, u pacjentów wcześniej nieustabilizowanych jest brak możliwości elastycznego dostosowywania dawki oraz możliwy brak tolerancji danego leku. Ze względu na nieprecyzyjne sformułowania użyte we wskazaniu takie 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.
SMC (Szkocja), 2011	Xeplion (palmitynian paliperidonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<u>Zalecenie:</u> <b>pozytywna rekomendacja refundacyjna</b> (wskazanie: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem; 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.) <u>Uzasadnienie:</u> 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. <u>Komentarz analityka:</u> Podczas pierwszej oceny produktu leczniczego Xeplion w czerwcu 2011 r. SMC wydało <b>negatywną rekomendację refundacyjną</b> ze względu na brak odpowiednich dowodów klinicznych i ekonomicznych przemawiających na korzyść leku.
CADTH (Kanada), 2011	Invega Sustenna (palmitynian paliperidonu)	<u>Zalecenia:</u> <b>negatywna rekomendacja refundacyjna</b> (wskazanie: schizofrenia) <u>Uzasadnienie:</u> Podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją wykazało, że palmitynian paliperidonu jest nie gorszy w obniżaniu wyników skali PANSS w porównaniu do rysperydonu w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu (LAI). Koszt dawki palmitynianu paliperidonu jest wyższy niż koszt odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.
PBAC (Australia), 2010	Invega Sustenna (palmitynian paliperidonu) zawieszina do iniekcji o przedłużonym uwalnianiu: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg.	<u>Zalecenia:</u> <b>pozytywna rekomendacja refundacyjna</b> (wskazanie: schizofrenia) <u>Uzasadnienie:</u> Dwa podwójnie zaślepienie badania z randomizacją nie wykazały statystycznie istotnej różnicy pomiędzy palmitynianem paliperidonu, a rysperydonem LAI w obniżaniu wyników w skali PANSS. Rekomendację wydano w oparciu o analizę minimalizacji kosztów.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Xeplionu w leczeniu schizofrenii

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	



Kliniczne	Szkocja	SIGN, 2013	+			-
	Ogólnosiwiatowa	WFSBP, 2013	+			-
	Kanada	CADTH, 2011	+			-
	Polska	LPIIG 2012	+			-
	Polska	Jarema 2015	+			-
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 poprzedniej 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, 2010	+			-

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Zgodnie z informacjami wskazanymi we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produkt leczniczy Xeplion nie jest refundowany jedynie na Cyprze. Natomiast wnioskowanej technologii nie ma w obrocie na Malcie oraz w Bułgarii w przypadku dawki Xeplion 50 mg. Lek finansowany jest ze 100% poziomem refundacji, z wyłączeniem: Belgii (75%), Finlandii (35% - jeden z dwóch poziomów), Francji (65%), Luksemburgu (80%) oraz Portugalii (90%). Instrument dzielenia ryzyka funkcjonuje w przypadku Chorwacji, Francji, Litwy, Łotwy i Węgier, jednak jest objęty klauzulą poufności. W przypadku wielu państw refundacja odbywa się przy ograniczeniach (szczegóły w tabeli poniżej).

Rozpatrywany lek jest finansowany we wszystkich krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>6</sup> (Chorwacja, Estonia, Litwa, Grecja, Łotwa, Portugalia, Słowacja i Węgry – w tabeli oznaczone czcionką **pogrubioną**).

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	100	Lek refundowany jeżeli leczenie doustne jest niewskazane bądź nieskuteczne	Nie
Belgia	Tak	75, maksymalna dopłata pacjenta wynosi 11,80 € lub 7,80	Leczenie podtrzymujące schizofrenii pacjentów leczonych doustnie, wymagających terapii iniekcyjnej długodziałającej z powodu braku współpracy	Nie
Bułgaria*	Tak	100	W leczeniu podtrzymującym schizofrenii, u pacjentów ustabilizowanych na paliperidonem lub risperidonem, którzy są niewspółpracujący i mają ograniczone zdolności poznawcze.	Nie
<b>Chorwacja</b>	Tak	100	Dla poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez	Tak, objęty

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			pacjentów chorych na schizofrenię. Po terapii doustnym risperidonem i paliperidonem oraz po rekomendacji lekarza psychiatry.	klauzulą poufności
Cypr	Nie	nd	nd	nd
Czechy	Tak	100	Do leczenia może być włączony pacjent spełniający następujące kryteria: - negatywny wynik kwestionariusza DAI 10 oraz potwierdzenie braku współpracy na terapii doustnej - powtarzające się hospitalizacje z powodu nieskuteczności leczenia - zastosowanie 2 różnych leków antypsychotycznych podczas terapii, z czego przynajmniej jeden atypowy - potwierdzona skuteczność risperidonu lub paliperidonu na wcześniejszym etapie leczenia. Leczenie nie jest kontynuowane jeżeli pacjent ma nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia paliperidonem iniekcyjnym bądź w przypadku braku współpracy chorego.	Nie
Dania	Tak	100	Brak	Nie
<b>Estonia</b>	Tak	100	Dla pacjenta uprzednio ustabilizowanego, ale niewspółpracującego lub wykazującego ryzyko braku współpracy. Inicjacja leczenia w 6 ośrodkach psychiatrycznych po pozytywnej decyzji konsylium.	Nie
Finlandia	Tak	35 lub 100 w przypadku specjalnych kategorii refundacyjnych	Specjalne kategorie refundacyjne: ciężkie psychozy bądź inne ciężkie zaburzenia psychiczne	Nie
Francja	Tak	65 (dodatkowe ubezpieczenie skutkujące brakiem dopłaty dla pacjenta)	U pacjentów uprzednio ustabilizowanych na paliperidonie lub risperidonie,	Tak, objęte klauzulą poufności
<b>Grecja</b>	Tak	100	Brak	Nie
Hiszpania	Tak	100	Brak	Nie
Holandia	Tak	100	Brak	Nie
Irlandia	Tak	100	Brak	Nie
Islandia	Tak	100	Refundacja indywidualna	Nie
Lichtenstein	Tak	100	Brak	Nie
<b>Litwa</b>	Tak	100	Brak	Tak, objęte klauzulą poufności
Luksemburg	Tak	80	Brak	Nie
<b>Łotwa</b>	Tak	100	Dla pacjenta po co najmniej 2 hospitalizacjach w ciągu ostatniego roku, uprzednio ustabilizowanego na risperidonie. Inicjacja w 5 ośrodkach psychiatrycznych po decyzji konsylium.	Tak, objęte klauzulą poufności
Malta			Brak w obrocie	
Niemcy	Tak	100	Dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (minimum 5 Euro - maksimum 10 Euro - ogólna zasada)	Nie
Norwegia	Tak	100	Brak	Nie
<b>Portugalia</b>	Tak	90	Brak	Nie
Rumunia	Tak	100	Protokół apteczny, implementujący efektywnie status refundacyjny, w przygotowaniu	Nie
<b>Słowacja</b>	Tak	100	a) wynikające z braku współpracy co najmniej 2 nawroty choroby z wystąpieniem pozytywnych lub negatywnych objawów schizofrenii, z ostrym zaburzeniem funkcji społecznych, wymagające hospitalizacji b) przeciwwskazania lub nietolerancja klasycznych leków przeciwpsychotycznych (w tym form depot), zgodnie z wytycznymi Charakterystyki Produktu Leczniczego.	Nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			W przypadku braku poprawy klinicznej lub nawrotu choroby w przeciągu 12 tygodni, dalsze leczenie nie jest refundowane	
Słowenia	Tak	100	Brak	Nie
Szwajcaria	Tak	100	Brak	Nie
Szwecja	Tak	100	Brak	Nie
Węgry	Tak	100	Leczenie pacjentów ze schizofrenią jako kontynuacja terapii doustnej lekami drugiej generacji, odpowiadających na leczenie lecz nie współpracujących, z przynajmniej 1 nawrotem objawów psychiatrycznych, z udokumentowaną hospitalizacją. Leczenie jest przerywane w przypadku wystąpienia dwóch dodatkowych nawrotów w ciągu 3 lat od rozpoczęcia terapii paliperidonem iniekcyjnym.	Tak, warunki objęte klauzulą poufności
Wielka Brytania	Tak	100	Brak	Nie
Włochy	Tak	100	Brak	Nie

\* w Bułgarii nie ma w obrocie dawki Xeplion 50 mg, EAN 5909990861170

## 11. Opinie ekspertów



### Opinie ekspertów klinicznych


W ramach niniejszej AWA przedstawiono 4 opinie eksperckie dot. stosowania produktu Xeplion w leczeniu schizofrenii. We wszystkich opisanych poniżej opiniach autorzy stwierdzają, że wnioskowana technologia, jako preparat o przedłużonym działaniu podawany w iniekcji, stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie współpracują i nie stosują się do schematów leczenia. Podkreślają również, że palmitynian paliperidonu podawany jest choremu raz na miesiąc (+/- 7 dni), co ułatwia monitorowanie przyjmowania leków, a tym samym zmniejsza częstość nawrotów choroby i konieczność hospitalizacji. Eksperci zwracają również uwagę na podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Xeplion i pozostałych dostępnych leków drugiej generacji. Opis opinii ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Xeplion 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
<b>Dr n. med. Władysław Sterna</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	<i>Przerywanie leczenia u osób chorych na schizofrenię jest podstawową przyczyną nawrotu choroby oraz często rehospitalizacji; Wprowadzenie tej formy leku ułatwi monitorowanie leczenia oraz zredukuje koszty związane z nawrotami schizofrenii.</i>	-	<i>W leczeniu schizofrenii dostępne są tylko dwa preparaty o przedłużonym działaniu (ZypAdhera, Rispolept Consta). Pozostałe preparaty są lekami starszej generacji, obciążone działaniami niepożądanymi/ Zastosowanie tej formy leku poprawi monitorowanie przyjmowania leków przez osoby cierpiące na schizofrenię a przez to zredukuje częstość nawrotów choroby w grupie osób uporczywie odmawiających współpracy w leczeniu (ta grupa generuje większe koszty ekonomiczne – rehospitalizacje oraz społeczne – dezintegracja systemu rodzinnego).</i>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Gałecki</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie psychiatrii	<i>- Stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów nieskutecznie leczonych przy pomocy Rispolept Consta i klasycznych DEPOT. - Zmniejsza długość i ilość hospitalizacji, co jest istotne zarówno z punktu widzenia klinicznego jak i ekonomicznego (Zhang 2015). - Na podstawie analizy ChPL daje możliwość relatywnie bezpiecznego stosowania leczenia przeciwpysychotycznego u pacjentów nadużywających alkoholu i palących oraz leczonych z powodu chorób współistniejących. Nie jest</i>	<i>Nie są mi znane medyczne argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych</i>	<i>Finansowanie terapii lekiem Xeplion, w terapii schizofrenii, ze środków publicznych jest jedyną możliwą drogą do udostępnienia polskim pacjentom tej formy terapii. Cena rynkowa preparatu jest poważną barierą do jego stosowania obecnie przez pacjentów. Jest to bezpieczny preparat o udowodnionej skuteczności, na co wskazują liczne publikacje z badań klinicznych, jak i doniesienia z krajów, w których preparat jest już powszechnie stosowany.</i>

Dorośli pacjenci, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

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
	<p>intensywnie metabolizowany w wątrobie i ma potwierdzone niskie ryzyko interakcji lekowych – co jest szczególnie istotne w przypadku leczenia choroby przewlekłej jaką jest schizofrenia.</p> <p>- Iniekcje są raz na miesiąc (12 na rok) z możliwością elastycznego podania +/- 7 dni.</p>		
	<p>Paliperidon jest lekiem przeciwpsychotycznym o udowodnionej skuteczności. 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 czterech tygodni stwarza unikalną szansę skutecznego a jednocześnie mało skomplikowanego leczenia przeciwpsychotycznego chorych na schizofrenię, którzy nie w pełni współpracują przy leczeniu. Zapobiega to ryzyku nawrotu choroby związanemu z zaprzestaniem przyjmowania leku przeciwpsychotycznego przez chorego. Przez zapewnienie długotrwałej skuteczności i stabilizacji stanu chorego, zmniejsza obciążenie systemu opieki zdrowotnej oraz obniża koszty stosowania opieki nad takimi chorymi.</p> <p>Dodatkowym argumentem przemawiającym za finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii jest fakt, że dostępny już jest (zarejestrowany w USA przez FDA) preparat paliperidonu do stosowania raz na 3 miesiące (Invega Trinza). Pacjenci leczeni tym lekiem muszą mieć najpierw ustabilizowany stan poprzez leczenie paliperidonem podawanym raz w miesiącu. Technologia raz na trzy miesiące jest bardzo zaawansowaną formą leczenia, pierwsze doniesienia o jej skuteczności są bardzo zachęcające, dlatego należy oszacować, iż szybko stanie się wiodącym sposobem leczenia schizofrenii. Jest jednak niemożliwa do wprowadzenia bez uprzedniego leczenia palmitynianem paliperidonu. Dlatego finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii jest niezbędne w perspektywie uzyskania korzyści, jakie stworzy stosowanie leku podawanego raz na trzy miesiące.</p>	<p>Nic mam argumentów przemawiających przeciwko finansowaniu leczenia palmitynianem paliperidonu ze środków publicznych. Wiadomym jest, że chorzy na schizofrenię niewspółpracujący 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. A koszty przerwania leczenia zarówno pośrednie jak i bezpośrednie, są duże.</p>	<p>Leczenie paliperidonem w formie o przedłużonym działaniu (w postaci palmitynianu) 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. Największa jej zaletą, oprócz dobrej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, jest możliwość rzadszego – niż przy obecnych dostępnych technologiach np. stosowania risperidonu o przedłużonym uwalnianiu, czy olanzapiny o przedłużonym działaniu – podawania leku (raz na 4 tygodnie).</p>
	<p>Paliperidon (9-hydroksyrisperidon) jest aktywnym metabolitem risperidonu, leku używanego w leczeniu schizofrenii od 20 lat, a w postaci mikrosfer (Rispolept-consta)</p>	<p>Istnieją dwa preparaty atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu: risperidon</p>	<p>Uważam, że ze względu na wysoką skuteczność i dogodność stosowania preparat palmitynianu paliperidonu o przedłużonym działaniu w ampułkostrzykawkach zawierających 50, 75, 100 i</p>

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
	<p>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.</p>	<p>(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).</p>	<p>150 mg winien podlegać refundacji u chorych na schizofrenię spełniających kryteria podane we wskazaniu.</p> <p>Uzupełnienie opinii otrzymane od eksperta dn. 10.07.2015 r.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Badania ostatnich lat potwierdzają wysoką skuteczność palmitynianu paliperidonu w leczeniu chorych na schizofrenię, istotnie lepszą niż doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych i prawdopodobnie lepszą niż dostępnych w naszym kraju atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w długotrwałych iniekcjach domięśniowych.</li> <li>2. Ze względu na podobieństwo strukturalne, co najmniej taką samą skuteczność, natomiast większą wygodę w stosowaniu (iniekcja 1x w miesiącu, brak konieczności początkowego stosowania leku w postaci doustnej) palmitynian paliperidonu będzie mógł zastąpić Rispolept-consta u części leczonych pacjentów.</li> <li>3. Objęcie refundacją palmitynianu paliperidonu (Xeplion) stworzy możliwość przyszłych negocjacji do wprowadzenia na polski rynek Xeplionu- Trainza, zarejestrowanego już w USA. Preparat ten podawany jest 1x 3 miesiące i jego zastosowanie stanowi krok milowy w długoterminowym leczeniu schizofrenii.</li> </ol>

\* opinia ekspercka otrzymana w 2013 r. - produkt leczniczy Xeplion był już przedmiotem oceny Agencji;



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861200;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861194;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861187;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka i 2 igły, kod EAN 5909990861170;

stosowanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, został przekazany do Agencji dnia 24 czerwca 2015 r. pismem znak PLR.4600.1645.2015.DD w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Produkt leczniczy Xeplion (palmitynian paliperidonu) był wcześniej przedmiotem oceny Agencji 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*. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne rekomendacje dot. refundacji wnioskowanej technologii.

### Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa 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.

Szacuję się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procent populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (*Kiejna 2014*) – 30 (*Biała Księga 2011*) na 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.

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 podtrzymującego zalecane jest u każdego chorego. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne, należące 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, iż 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 u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

### Alternatywne technologie medyczne

W leczeniu schizofrenii rekomendowane są m.in. leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe) (*NICE 2014, SIGN 2013, WFSBP 2013, LPIIG 2012, CADTH 2011, Jarema 2015*). Stosowanie długodziałających domięśniowych leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć u pacjentów, którzy

woleliby stosować leki w takiej postaci lub w sytuacji, gdy u pacjenta stwierdzono niestosowanie się do leczenia. Jako przykład ww. technologii wymienia się olanzapinę, aripiprazol oraz rysperydon (CADTH 2011, Jarema 2015, LPIIG 2012). Należy tu podkreślić, iż olanzapina jest refundowana u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, co nie jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem (gdzie stabilizacja ma być uzyskana podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem), dlatego nieprzyjęcie tej technologii jako komparatora było uzasadnione.

## Skuteczność kliniczna

### PP-LAI vs RIS-LAI

We wszystkich badaniach RCT, w których porównywano PP-LAI z RIS-LAI, w obu ramionach zaobserwowano zmniejszenie stopnia nasilenia objawów choroby, mierzonego jako zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS. W większości badań różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami nie były IS. Wyjątek stanowił wynik uzyskany w badaniu *Fleischhacker 2012*, w którym dla oceny wykonanej w 13 tyg., w grupie PP-LAI zaobserwowano istotnie mniejsze zmniejszenie nasilenia objawów choroby niżeli w grupie RIS-LAI [MD=2,83 (95% Ci: 0,07; 5,59), p=0,04]. Ponadto również wyniki analizy dla populacji ITT, przeprowadzonej w badaniu *Li 2011* wykazały uzyskanie istotnie mniejszej redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS w grupie otrzymującej PP-LAI niżeli w grupie RIS-LAI (MD=4,0 (95% Ci: 0,89; 7,13)). Należy zauważyć, iż w przypadku badań *Li 2011* i *Pandina 2011* wykazano, iż PP-LAI ma nie gorszą skuteczność niż rysperydon LAI (górną zakres przedziału ufności był mniejszy niż założone wcześniej wartości  $\delta$ ). Natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione [MD= 2,6 (95% Ci: -0,61; 5,84),  $\delta=5,0$ ]. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano także dla redukcji wyniku podskali oraz domeny skali PANSS, oceniających objawy pozytywne choroby (badanie *Li 2011*). W obu przypadkach w grupie PP-LAI zaobserwowano mniejszą redukcję nasilenia objawów choroby względem wartości otrzymanej w grupie kontrolnej [podskala PANSS: MD=1,2 (95% Ci: 0,21; 2,14); domena PANSS: MD=1,4 (95% Ci: 0,24; 2,61)]. Przewagę PP-LAI nad RIS-LAI w uzyskaniu poprawy w stopniu nasilenia objawów choroby uzyskano jedynie w badaniu *Pandina 2011*, jednakże różnice pomiędzy grupami nie były IS. Wnioskodawca przeprowadził również metaanalizy, które dla zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS oraz dla zmiany wyniku domeny PANSS, oceniającej pozytywne objawy choroby, nie wykazały IS różnic pomiędzy badanymi interwencjami.

Wyniki powyższych badań wykazały również niewielką poprawę stanu chorych w obu badanych grupach (z przewagą RIS-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 IS mniejsze zmniejszenie się ciężkości stanu chorego w grupie PP-LAI względem grupy RIS-LAI [MD=0,2 (95% Ci: 0,06; 0,41)].

Ponadto w badaniach *Li 2011* oraz *Pandina 2011* różnica w częstości występowania odpowiedzi na leczenie nie była IS. Natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie, przyjmującej paliperydon, zaobserwowano istotnie mniejszy odsetek odpowiedzi na podawane leczenie niżeli w grupie otrzymującej RIS-LAI [RR=0,8 (95% Ci: 0,7; 0,95), p=0,009]. Jednakże wyniki przeprowadzonych metaanaliz nie wykazały znamienności statystycznej wyniku zarówno dla analizy w populacji ITT, jak również dla wszystkich 3 włączonych badań.

We wszystkich ww. badaniach podano również odsetek pacjentów, u których nie kontynuowano terapii z powodu braku skuteczności. W przypadku badań *Fleischhacker 2012* oraz *Li 2011* uzyskane różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS i wskazywały na częstsze przerywanie leczenia wśród pacjentów w grupie PP-LAI [*Fleischhacker 2012*: RR=1,66 (95% Ci: 1,23; 2,23), p=0,0008; *Li 2011*: RR=2,38 (95% Ci: 1,12; 5,06), p=0,02].

Podsumowanie wyników porównania PP-LAI vs PLC znajduje się w niniejszej AWA w rozdz. 3.3.2.

### Ocena skuteczności praktycznej – badanie *Bressington 2015*

W retrospektywnym badaniu *Bressington 2015* oceniano wpływ terapii PP-LAI na liczbę i czas hospitalizacji związanych z chorobą. Wyniki badania pokazały, że rok po rozpoczęciu terapii wnioskowaną technologią **średnia liczba hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu** względem wartości wyjściowej, określonej rok przed rozpoczęciem terapii PP-LAI [MD = 0,64 (95% Ci: 0,42; 0,85), p = 0,001 (dla testu t i metody Bootstrap, p < 0,0001 dla testu Wilcoxon)]. W ramach analizy wrażliwości liczba hospitalizacji nie obejmowała tej, podczas której pacjentowi po raz pierwszy podawano PP-LAI (w przeciwieństwie do analizy podstawowej). W związku z tym wyniki dot. czasu hospitalizacji ww. analiz różniły się, a w ramach analizy wrażliwości wykazano istotnie krótszy czas hospitalizacji (średnia liczba dni) względem wartości wyjściowej [MD = 15,55 (95% Ci: 3,66; 28,86), p = 0,016 (p = 0,003 w przypadku testu Wilcoxon)].

## Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeplion (data ostatniej aktualizacji: 23.03.2015 r.)

Jak podaje *ChPL Xeplion* w badaniach klinicznych najczęściej zgłaszano następujące działania niepożądane ocenianego leku: bezsenność, ból głowy, lęk, infekcję górnych dróg oddechowych, reakcje w miejscu wstrzyknięć, parkinsonizm, zwiększenie masy ciała, akatyzię, pobudzenie, sedację/senność, nudności, zaparcia, zawroty głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, częstoskurcz, drżenie, ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunkę, zmęczenie i dystonię. Akatyzię i sedacja/senność były zależne od wielkości dawki.

Paliperydon jest czynnym metabolitem rysperydonu, dlatego profile działań niepożądanych tych substancji (w tym zarówno postaci doustnych, jak i postaci we wstrzyknięciach) odpowiadają sobie wzajemnie. Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych, podczas stosowania produktów rysperydonu stwierdzono następujące działania, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu Xeplion:

- zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia mózgowo-naczyniowe;
- zaburzenia oka: zespół wiotkiej tęczówki (śródoperacyjny);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: szmery oddechowe;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (stwierdzone podczas stosowania rysperydonu w postaci wstrzyknięć): martwica w miejscu wstrzyknięcia, wrzód w miejscu wstrzyknięcia;

Po wprowadzeniu produktu Xeplion do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej po wstrzyknięciu preparatu u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustne postaci rysperydonu lub paliperydonu.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań (Li 2011, Pandina 2011, Fleischhacker 2012)

Podsumowując analizę bezpieczeństwa dla porównania technologii wnioskowanej z terapią RIS-LAI, wyniki metaanalizy pokazały, że poważne TEAEs występowały częściej w grupie PP-LAI niż w grupie RIS-LAI [RR=1,30 (95% CI: 1,05; 1,61), p=0,018]. Ponadto poważne TEAEs związane z nawrotem choroby również występowały częściej w grupie technologii wnioskowanej [RR=1,38 (95%CI: 1,04; 1,82), p=0,02]. Jednakże częstość występowania TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi była mniejsza dla PP-LAI [RR=0,6 (95% CI: 0,37; 0,99), p=0,05]. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS. Dla AEs najczęściej wymienianych w ramach *ChPL Xeplion* wyniki metaanaliz wykazały, że ból w miejscu iniekcji istotnie częściej raportowano w grupie PP-LAI [RR=6,16 (95% CI: 2,61; 14,50), p<0,0001]. W przypadku akatyzi, dolegliwość tę istotnie rzadziej obserwowano w grupie PP-LAI [RR=0,71 (95% CI: 0,53; 0,94), p=0,016]. Analiza wyników uzyskanych w podgrupie pacjentów z ciężką lub znaczną schizofrenią pokazała, że senność występowała istotnie częściej w grupie PP-LAI [RR=5,81 (95% CI: 1,48; 23,13), p=0,02]. Natomiast ból głowy obserwowano istotnie rzadziej w grupie wnioskowanej technologii [RR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,93), p=0,04]. Pośród pacjentów z diagnozą schizofrenii postawioną < 5 lat lęk występował istotnie częściej w grupie PP-LAI niż w grupie RIS-LAI [RR=3,94 (95% CI: 1,21; 12,96), p=0,03].

We wszystkich badaniach RCT w grupie RIS-LAI wystąpiło po 1 zgonie, natomiast wśród chorych przyjmujących PP-LAI wystąpiły 3 zgony w badaniu *Fleischhacker 2012* oraz 2 - w badaniu *Pandina 2011*. Jeden ze zgonów w badaniu *Pandina 2011* w grupie PP-LAI oraz zgon w grupie RIS-LAI w badaniu *Li 2011* były samobójstwami. Pozostałe zgony nie były uznane jako związane z leczeniem, jedynie udławienie w badaniu *Fleischhacker 2012* w grupie PP-LAI było rozważane jako mało prawdopodobnie związane z leczeniem.

### Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zidentyfikowano 4 komunikaty FDA dotyczące zmian w informacjach na opakowaniu oraz w ulotce leku Invega Sustenna (innej nazwy handlowej produktu leczniczego zawierającego palmitynian paliperydonu), które uwzględnione są w najnowszej wersji *ChPL Xeplion*. Natomiast w dokumencie wydanym przez FDA w 2014 r. (*FDA 2014*) dot. stosowania produktu Invega Sustenna przedstawiono zdarzenia niepożądane, które obserwowano po wprowadzeniu ww. leku do obrotu, do których należały: obrzęk naczynioruchowy, niedrożność jelit, obrzęk języka, zakrzepowa plamica małopłytkowa, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu. Dodatkowo analitycy Agencji zidentyfikowali artykuł pochodzący z francuskojęzycznego czasopisma *La Revue Prescrire*, opublikowany w 2012 r.. W opinii jego autorów 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.

### **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) w leczeniu 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.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów pokazują, że z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego + świadczeniobiorcy) roczne koszty terapii podtrzymującej PP-LAI w wariantcie z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 960 zł od rocznych kosztów terapii RIS-LAI. W wariantcie bez przyjęcia proponowanego RSS, koszt rocznej terapii produktem Xeplion jest wyższy o 1 469 zł w porównaniu z Rispolept Consta. Przyjmując perspektywę płatnika publicznego roczny koszt terapii podtrzymującej paliperydonem (Xeplion) jest o 1 869 zł niższy niż rysperydonem (Rispolept Consta), natomiast dla wariantu bez RSS jest o 1 561 zł wyższy w przypadku stosowania wnioskowanej technologii.

Ponadto, zgodnie z zapisami art. 13 Ustawy o refundacji, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Xeplion, przy której różnica pomiędzy kosztami porównywanymi interwencji wynosi zero, dla wariantu bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej, na od [ ] dla dawki 50 mg do [ ] dla dawki 150 mg, natomiast z perspektywy płatnika publicznego cenę zbytu netto w tym wariantcie oszacowano na od [ ] dla dawki 50 mg do [ ] dla dawki 150 mg.

W ramach przedłożonej AE Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w wariantach z lub bez uwzględnienia proponowanego RSS oraz z perspektywy płatnika publicznego lub wspólnej, celem oceny wpływu zmiany założeń i parametrów modelu na wynik końcowy analizy podstawowej. Rozważane warianty analizy wrażliwości nie spowodowały zmiany podstawowych wniosków – w każdym przypadku terapia PP-LAI pozostaje mniej kosztowna od RIS-LAI przy uwzględnieniu RSS i bardziej kosztowna od komparatora w przypadku braku RSS, oprócz wariantu uwzględniającego 100% inicjacji leczenia w szpitalu oraz różny czas hospitalizacji, w którym to wariantcie wykazano niższe koszty (0,4 – 0,5 tys.) dla PP-LAI niż dla komparatora w obu perspektywach, pomimo nieuwzględnienia RSS.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem zaprezentowanej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu) finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wnioskowanym wskazaniu, dla budżetu NFZ

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej przeprowadzono na podstawie historycznych danych sprzedażowych NFZ dla preparatów LAI aktualnie refundowanych na polskim rynku: Rispolept Consta i ZypAdhera (olanzapina LAI) – jedynie w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

W scenariuszu nowym, w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego, całkowite wydatki NFZ z uwzględnieniem zaproponowanego RSS ukształtowały się na poziomie: 180, 193 i 207 mln zł, natomiast bez RSS na poziomie: 186, 209 i 230 mln zł. Wydatki z perspektywy pacjenta w kolejnych latach horyzontu czasowego wynosiły odpowiednio: 713, 532 i 435 tys. zł. Podobnie jak w scenariuszu istniejącym jedynym kosztem ponoszonym z perspektywy pacjentów jest zakup leków, natomiast NFZ wydaje również znaczące środki na opiekę szpitalną i ambulatoryjną związaną z inicjacją i kontynuacją terapii lekami LAI.

W wariantcie podstawowym (minimalnym; maksymalnym) z RSS, w perspektywie płatnika publicznego, w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, oszacowane oszczędności inkrementalne wynoszą: 3,1 mln zł, 8,6 mln zł i 12,4 mln zł (minimalny: 2,4 mln zł, 6,9 mln zł, 10,1 mln zł; maksymalny: 5,1 mln zł, 12,2 mln zł, 15,7 mln zł).

W wariantcie podstawowym (minimalnym; maksymalnym) bez RSS, w perspektywie płatnika publicznego, w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, oszacowane dodatkowe koszty inkrementalne wynoszą natomiast: 2,6 mln zł, 7,2 mln zł i 10,3 mln zł (minimalnym: 2 mln zł, 5,8 mln zł, 8,5 mln zł; maksymalnym: 4,2 mln zł, 10,2 mln zł, 13,1 mln zł).”

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



W ramach poprzedniego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion (zlecenie MZ MZ-PLR-460-18226-2/KWA/13; znak sprawy: AOTM-OT-4350-5/2013) proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka obejmował

Należy zauważyć, iż w ramach aktualnego wniosku dot. preparatu Xeplion, proponowany instrument podziału ryzyka polega jedynie

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne, które wymieniają palmitynian paliperydonu jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii. Rekomendacja *WFSBP 2013* podkreśla, że istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu. 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 2013*), kanadyjska (*CADTH 2011*) i polska (*Jarema 2015*) wymieniają palmitynian paliperydonu wyłącznie jako dostępną opcję terapeutyczną.

Ponadto odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: walijską (*AWMSG 2012*) i francuską (*HAS 2012* – pozytywna dla jednego z dwóch wskazań) z 2012 r., szkocką (*SMC 2011*) z 2011 r. oraz australijską (*PBAC 2010*) z 2010 r. Wydanie pozytywnej rekomendacji uzasadniano wyższą skutecznością PP-LAI w stosunku do PLC i nie gorszą skutecznością w porównaniu z RIS-LAI w danym wskazaniu. Rekomendacja pozytywna HAS dot. wskazania: leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem.

Wyszukano jedną pozytywną rekomendację z ograniczeniami wydaną przez nowozelandzką agencję PTAC (*PTAC 2012*), która stwierdzała, że palmitynian paliperydonu może zostać wpisany do Wykazu Farmaceutycznego jedynie pod warunkiem, że będzie tak samo lub mniej kosztowny niż RIS-LAI.

Odnaleziono również 2 negatywne rekomendacje refundacyjne: francuską (*HAS 2012* – negatywna dla jednego z dwóch wskazań) z 2012 r. oraz kanadyjską (*CADTH 2011*) z 2011 r. Rekomendacja HAS dotyczyła refundacji wnioskowanej technologii we wskazaniu: „stosowanie produktu Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji, u wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon”. Rekomendacja francuska jest negatywna w tym wskazaniu ze względu na utrudnione określenie populacji docelowej oraz, przy ówczesnym stanie wiedzy, niewystarczające rzeczywiste korzyści stosowania produktu Xeplion. Rekomendacja CADTH jest negatywna ze względu na fakt, iż: koszt dawki palmitynianu paliperydonu jest większy niż koszt odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

We wszystkich stanowiskach eksperckich ich autorzy stwierdzają, że wnioskowana technologia, jako preparat o przedłużonym działaniu podawany w iniekcji, stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie współpracują i nie stosują się do schematów leczenia. Podkreślają również, że palmitynian paliperydonu podawany jest choremu raz na miesiąc (+/- 7 dni), co ułatwia monitorowanie przyjmowania leków, a tym samym zmniejsza częstość nawrotów choroby i konieczność hospitalizacji. Eksperti zwracają również uwagę na podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Xeplion i pozostałych dostępnych leków drugiej generacji.



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem Zdrowotny

- Biała Księga 2011** Araszkievicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. Dostępne online pod adresem: [http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psychiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf) (data dostępu: 12.08.2015 r.)
- Kiejna 2014** Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: [http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport\\_Schizofrenia2.pdf](http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf) (data dostępu: 12.08.2015 r.)
- 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, red. wyd. polskiego Rybakowski J., Rybakowski F., ELSEVIER Urban & Partner, Wrocław 2005

#### Rekomendacje kliniczne

- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal Use Report. Optimal Use Recommendations for Atypical Antipsychotics: Combination and High-Dose Treatment Strategies in Adolescents and Adults with Schizophrenia. CADTH, Volume 1, Issue 1C, De-cember 2011
- Jarema 2015** Jarema M., Wichniak A., Dudek D., Samochowiec J. et.al, Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu, Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 225–241
- LPIIG 2012** Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. Wersja poprawiona: 31.01.2012 rok.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 131. Management of schizophrenia. March 2013
- WFSBP 2013** Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, The WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of anti-psychotic-induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44

#### 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, Fu DJ, Ma YW, Hulihan J. Paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone or other oral antipsychotics. Neuropsychiatr Dis Treat. 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
- Bressington 2015** Bressington D, Stock J, Hulbert S, MacInnes D. A retrospective observational study of the effectiveness of paliperidone palmitate on acute inpatient hospitalization rates. Int Clin Psychopharmacol 2015
- 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
- ChPL Risperlept Consta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Risperlept Consta® z dnia 22 stycznia 2012 r.
- ChPL Xeplion** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion® z dnia 23.03.2015 r.
- 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
- 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
- Emsley 2012** Emsley R, Nuamah I, Hough D, Gopal S. Treatment response after relapse in a placebo-controlled maintenance trial in schizophrenia. Schizophr Res. 2012;138(1):29-34
- FDA 2014** Prescribing information for Invega® Sustenna®. Dostępne online pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/022264s013s014bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022264s013s014bl.pdf) (data dostępu: 12.08.2015 r.)
- 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
- Fu 2014** Fu DJ, Bossie CA, Kern Sliwa J, Ma YW, Alphs L. Paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injection in markedly-to-severely ill schizophrenia subjects: onset of efficacy with recommended initiation regimens. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014;8(2):101-9, 109A
- Fu 2014a** Fu D-J, Bossie CA, Sliwa JK, Ma Y-W, Alphs L. Paliperidone palmitate versus oral risperidone and risperidone long-acting injection in patients with recently diagnosed schizophrenia: A tolerability and efficacy comparison. Int Clin Psychopharmacol 2014; 29(1):45-55
- Gentile 2013** Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1087-1106
- 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
- Hargarter 2015** Hargarter L, Cherubin P, Bergmans P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpinello B, Vidailhet P, Schreiner A. Intramuscular long-acting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2015; 58:1-7
- 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 Neuro-psychopharmacol 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
- 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
- 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
- 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 2013** Nussbaum AM, Stroup TS. Drug information update: Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Psy-chiatr*. 2013;37(5):164-166
- 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):218-226
- Prescrire 2012** Paliperidone injectable à libération prolongée - Xeplion®. Sans progrès pour le traitement à long terme de la schizophrénie. *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (344) : 411
- Schreiner 2014** Schreiner A, Bergmans P, Cherubin P, Keim S, Rancans E, Bez Y, Parellada E, Carpiello B, Vidailhet P, Hargarter L. A prospective flexible-dose study of paliperidone palmitate in nonacute but symptomatic patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with oral antipsychotic agents. *Clin Ther*. 2014;36(10):1372-88.e1
- Sliwa 2011** Sliwa JK, Bossie CA, Ma YW, Alphas L. Effects of acute paliperidone palmitate treatment in subjects with schizophrenia recently treated with oral risperidone. *Schizophr Res*. 2011;132(1):28-34
- 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. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:375-385
- Sliwa 2014** Sliwa JK, Fu D-J, Bossie CA, Turkoz I, Alphas L. Body mass index and metabolic parameters in patients with schizophrenia during long-term treatment with paliperidone palmitate. *BMC psychiatry*. 2014;14(1)
- Takahashi 2013** Takahashi N, Takahashi M, Saito T, Izumi M, Saito Y, Shimizu H, Matsumura T. Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;8:1889-1898
- Zhang 2015** Zhang F, Si T, Chiou CF, Harris AW, Kim CY, Jahagirdar P, Ascher S. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11:657-668
- Analiza wpływu na budżet**
- Białej 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 Polsce. Raport. Październik 2011. Dostęp on-line: [http://www.pravapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie\\_psychiczne\\_Biala\\_Ksiega\\_2011\\_rok.pdf](http://www.pravapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf).
- Bitter 2013** Bitter I, Katona L, Zámboi J, Takács P, Fehér L, Diels J, Bacskaï M, Lang Z, Gyáni G, Czobor P. Comparative effectiveness of depot and oral second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: a nationwide study in Hungary. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Nov;23(11):1383-90.
- IZWOZ 2015** Drapała A, Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Sielicki P, Wrona W, Zalewska H. Schizofrenia - Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego - Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2015. Dostęp on-line: [http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/izwoz/Publikacje/Raport\\_Schizofrenia\\_13\\_04.pdf](http://instytut.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/izwoz/Publikacje/Raport_Schizofrenia_13_04.pdf)
- McDonnell 2014** McDonnell DP, Landry J, Detke HC. Long-term safety and efficacy of olanzapine long-acting injection in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a 6-year, multinational, single-arm, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014 Nov;29(6):322-31.
- Analiza ekonomiczna**
- Dragosits 2012** Dragosits A, Said M, Walter E. Cost-minimization-analysis of paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia in Austria. *Value in Health* 2012; 15(7):A339
- Einarson 2012** Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougiakos T, Paterakis P, Ploumpi-dis D, Potamitis-Komis D, Zilbershtein R, Vicente C, Piwko C, Kakkavas P, Papanrouni K, Jensen RCD, Hemels MEH. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece. *Ann Gen Psychiatry* 2012;11(1):18
- Einarson 2013** Einarson T.R, Pudas H, Zilbershtein R, Jensen R, Vicente C, Piwko C, Hemels M.E.H. Cost-effectiveness analysis of atypical long-acting antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Finland. *Journal of Medical Economics* (2013) 16 9 (1096-1105)
- Jukic 2013** Jukic V, Jakovljevic M, Filipic I, Herceg M, Silic A, Tomljanovic T, Zilbershtein R, Jensen R.C.D, Hemels M.E.H, Einarson T.R. Cost-utility analysis of depot atypical antipsychotics for chronic schizophrenia in Croatia. *Value in Health Regional Issues* (2013) 2:2 (181-188)
- Komunikat DGL 26/03/2015** Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od stycznia do grudnia 2014 r. [http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/6644/1/refundacja\\_sty\\_gru\\_2014.xls](http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/6644/1/refundacja_sty_gru_2014.xls) (data dostępu: 12.08.2015 r.)
- NFZ 78/2014** Zarządzenie Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
- Pititto 2013** Pititto L, Guarniero F, Antonio M. Treatment cost comparison: Paliperidone palmitate versus risperidone long acting in Brazil. *Value in Health* (2014) 17:7 (A456)
- Rekomendacje refundacyjne**
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Paliperidone palmitate (Xeplion®) 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg prolonged release suspension for injection. October 2012
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC Final Recommendation. Paliperidone palmitate (Invega Sustenna - Janssen Inc.) Indication: Schizophrenia. 2011
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. 1 February 2012
- PBAC 2010** Pharmaceutical Benefit Advisory Committee. Public Summary Document, Product: Paliperidone palmitate, aqueous suspension for injection, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg, pre-filled syringe, Invega® Sustenna™. November 2010
- PTAC 2012** PTAC meeting held 8 & 9 November 2012, <https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-minutes-2012-11.pdf> (data dostępu 12.08.2015 r.)
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium. Re-submission: paliperidone palmitate 50 mg, 75 mg, 100 mg and 150 mg prolonged release suspension for injection (Xeplion). SMC No. (713/11), 07 October 2011

## 14. Załączniki

- Załącznik 1 - [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza kliniczna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Załącznik 2 - [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Załącznik 3 - [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza ekonomiczna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Załącznik 4 - [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Załącznik 5 - [REDAKTOWANE], „Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii” – Analiza racjonalizacyjna, Wersja 2.0, Aestimo s.c., Kraków 2015;
- Załącznik 6 – Odpowiedź na pismo znak: AOTMiT-OT-4350-19/UK\_MDa/2015 (Pismo w sprawie niespełnienia Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych), Aestimo s.c.