

Rekomendacja nr 70/2015

z dnia 4 września 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka;
Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka;
Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka;
Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka;
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka

w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego,

wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej, w której uwzględniony jest rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że, dostępne dowody naukowe wskazują, że palmitynian paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa w odniesieniu do rysperydonu. Wobec powyższego stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego również wydaje się być porównywalny między ocenianymi technologiami lekowymi.

Wyniki analizy wpływu na budżet oraz ekonomicznej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego. Jednakże dzięki zaproponowanemu przez wnioskodawcę instrumentowi podziału ryzyka prawdopodobne jest zmniejszenie kosztów.

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Xeplion, jednakże brak jest uzasadnienia dla takiej decyzji. Lek ten posiada podobny mechanizm działania co rysperydon (paliperidon jest jego metabolitem), posiada także podobne wskazania co Risperlept Consta oraz tę samą drogę podania. Brak różnic w efektywności klinicznej wspomniany powyżej stanowi kolejne uzasadnienie dla włączenia wnioskowanej leku Xeplion do istniejącej grupy limitowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861200 – [REDACTED]
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861194 – [REDACTED]
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861187 – [REDACTED]
- Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861170 - [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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 rozpoznają się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi w leczeniu schizofrenii rekomendowane są m.in. leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe). 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.

Aktualnie refundowane są dwie substancje drugiej generacji w formie długodziałającej: olanzapina, rysperydon. Wnioskowane wskazanie to leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Zgodnie z tak określonym wskazaniem wnioskodawca jako komparator wskazał długodziałający rysperydon w formie iniekcji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną wnioskowanej technologii jest paliperydon. Jest to czynnik blokujący działanie monoamin, który wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne.

Produkt leczniczy Xeplion dostępny jest w postaci długodziałających iniekcji stosowanych raz w miesiącu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jego zarejestrowane wskazanie to leczenie podtrzymujące schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. Dodatkowo w przypadku gdy pacjent ze schizofrenią, reagował wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, możliwe jest zastosowanie wnioskowanego produktu leczniczego bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji. Natomiast wnioskowane wskazanie brzmi: „Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”. Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną paliperydonu w porównaniu z komparatorem oparto na 3 randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujące PP-LAI vs RIS-LAI:

- Fleischhacker 2012 – do badania włączono 747 pacjentów, a czas obserwacji wynosił 53 tygodnie, hipotezą badawczą w badaniu było *non-inferiority*, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 pkt na 5 możliwych w skali Jadad

- Li 2011 – do badania włączono 452 pacjentów, a czas obserwacji wynosił 13 tygodni, hipotezą badawczą w badaniu było *non-inferiority*, wiarygodność metodologiczną oceniono na 3 pkt na 5 możliwych w skali Jadad
- Pandina 2011. do badania włączono 1214 pacjentów, a czas obserwacji wynosił 13 tygodni, hipotezą badawczą w badaniu było *non-inferiority*, wiarygodność metodologiczną oceniono na 5 pkt na 5 możliwych w skali Jadad

We wszystkich wyżej wymienionych badaniach hipotezą badawczą było *non-inferiority*. W przypadku badań Li 2011 i Pandina 2011 wykazano, iż paliperydon LAI ma nie gorszą skuteczność niż RIS-LAI (górną zakres przedziału ufności był mniejszy niż założone wcześniej wartości δ). Natomiast w badaniu Fleischhacker 2012 kryterium *non-inferiority* nie zostało spełnione [MD= 2,6 (95% CI: -0,61; 5,84), $\delta=5,0$].

Najważniejsze punkty końcowe w których wykazano istotną statystycznie różnicę:

- w badaniu Fleischhacker 2012, dla czasu obserwacji wynoszącym 13 tyg., w grupie PP-LAI zaobserwowano mniejszą o 2,83 w skali PANSS redukcję nasilenia objawów choroby niżeli w grupie RIS-LAI [MD=2,83 (95% Ci: 0,07; 5,59)];
- w badaniu Li 2011 dla populacji ITT, wykazano mniejszą o 4,0 redukcję całkowitego wyniku w skali PANSS w grupie otrzymującej PP-LAI niżeli w grupie RIS-LAI [MD=4,0 (95% Ci: 0,89; 7,13)];
- w badaniu Li 2011 wykazano mniejszą redukcję wyniku podskali oraz domeny skali PANSS, oceniających objawy pozytywne choroby: podskala PANSS: MD=1,2 (95% Ci: 0,21; 2,14); domena PANSS: MD=1,4 (95% Ci: 0,24; 2,61)];
- w badaniu Fleischhacker 2012 wykazano mniejszą o 0,2 w skali CGI-S redukcję ciężkości stanu chorego w grupie PP-LAI względem grupy RIS-LAI [MD=0,2 (95% Ci: 0,06; 0,41)]
- w badaniu Fleischhacker 2012 w grupie, przyjmującej paliperydon, zaobserwowano niższe o 20% ryzyko wystąpienia odpowiedzi na podawane leczenie niżeli w grupie otrzymującej RIS-LAI [RR=0,8 (95% Ci: 0,7;0,95), p=0,009];
- w badaniu Fleischhacker 2012 wykazano, że przyjmowanie PP-LAI wiąże się z wyższym o 66% ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności [RR=1,66 (95% Ci: 1,23; 2,23)]
- w badaniu Li 2011 wykazano, że przyjmowanie PP-LAI wiąże się z wyższym o 138% ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności [RR=2,38 (95% Ci: 1,12; 5,06)].

Dla wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników pochodzących z dostępnych badań. W żadnym z punktów końcowych wynik nie wykazał znaczącości statystycznej.

Skuteczność praktyczna

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

Zgodnie z ChPL Xeplion do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się 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.

Wyniki metaanalizy badań porównujących PP-LAI vs RIS-LAI wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z istotnym statystycznie:

- o 30% wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych TEAEs gdzie RR=1,30 (1,05; 1,61);
- o 29% niższym ryzykiem akatyzi RR= 0,71 (0,53; 0,94);
- sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu podania RR=6,16 (2,61; 14,50).

Pojedyncze badania wykazały istotnie statystycznie:

- wyższe o 38% ryzyko wystąpienia poważnych TEAEs związanych z nawrotem RR=1,38 (1,04; 1,61);
- niższe o 40% ryzyko wystąpienia TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi RR=0,60 (0,37; 1,00);
- w podgrupie pacjentów z ciężką postacią schizofrenii niższe o 55% ryzyko wystąpienia bólu głowy RR=0,45 (0,22; 0,93);
- w podgrupie pacjentów z ciężką postacią schizofrenii prawie sześciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia senności RR=5,81 (1,48; 23,13);
- w podgrupie pacjentów z diagnozą schizofrenii w czasie < 5 lat prawie czterokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia lęku RR=3,94 (1,21; 12,96).

Na niepewność przedstawionych oszacowań ma wpływ:

- w 2 na 3 badania czas obserwacji wynosił 13 tygodni. Wnioskowany lek podaje się raz w miesiącu. Przy pominięciu dawki inicjującej, czas obserwacji w badaniu obejmuje podanie 3 dawki omawianego leku. Okres ten mógł być za krótki w celu zaobserwowania efektywności leku Xeplion;
- w badaniu Fleischhacker 2012 dopuszczona była jeszcze najniższa dawka, która nie jest przedmiotem wniosku, natomiast nie stosowano najwyższej dawki będącej przedmiotem wniosku;
- w badaniu Li 2011 większość badanej populacji stonowali Azjaci;
- wnioskowaną populację stanowią pacjenci ze schizofrenią, bez dodatkowych ograniczeń. Natomiast w badaniach Li 2011 i Pandina 2013 włączani byli pacjenci z ostrą postacią choroby;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w jednorocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wnioskowaną interwencję porównano z lekiem Rispolept Consta. Do oszacowania brane pod uwagę były koszty leków oraz koszty podania leków w iniekcjach domięśniowych.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy roczne koszty terapii podtrzymującej PP-LAI w porównaniu z RIS-LAI:

- z perspektywy wspólnej:
 - z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 960 PLN;
 - bez uwzględnienia RSS są wyższe o 1 469 PLN.
- z perspektywy NFZ:
 - z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 869 PLN;
 - bez uwzględnienia RSS są wyższe o 1 561 PLN.

Wiarygodność oszacowań wnioskodawcy ogranicza:

- zgodnie z wynikami analizy klinicznej bezpieczeństwo PP-LAI w porównaniu z RIS-LAI nie jest porównywalne, natomiast na potrzeby analizy wnioskodawca założył, że porównywane interwencje charakteryzuje podobny profil efektywności klinicznej.

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

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad aktualnie refundowanym komparatorem. Dlatego też zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu wyliczona zgodnie z wyżej wymienionym przepisem wynosi:

- Z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] – Xeplion 50 mg
 - [redacted] – Xeplion 75 mg
 - [redacted] – Xeplion 100 mg
 - [redacted] – Xeplion 150 mg
- Z perspektywy płatnika publicznego:
 - [redacted] – Xeplion 50 mg
 - [redacted] – Xeplion 75 mg
 - [redacted] – Xeplion 100 mg
 - [redacted] – Xeplion 150 mg

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowanie skutków podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperidonu) finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wnioskowanym wskazaniu, dla budżetu NFZ. Analizę przeprowadził w 3 letnim horyzoncie czasowym.

W celu oszacowania populacji wnioskodawca posłużył się danymi sprzedażowymi dla innych leków o przedłużonym uwalnianiu stosowanymi w schizofrenii.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowodowałoby:

- bez uwzględnienia RSS – wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 2,6 mln PLN w 1 roku, 7,2 mln PLN w 2 roku, oraz 10,3 mln PLN

- z uwzględnieniem RSS – zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 3,1 mln PLN w 1 roku, 8,6 mln PLN w 2 roku oraz 12,4 mln PLN w 3 roku

Ograniczenia

- wnioskodawca założył, że objęcie refundacją leku Xeplion nie zwiększy populacji, a jedynie wnioskowany produkt leczniczy przejmie udziały RIS-LAI. Zwykle wprowadzenie nowego produktu na rynek może spowodować zwiększenie populacji. Może się to stać na skutek następujących aspektów:
 - pacjenci u których osiągnięto stabilizację przy wykorzystaniu RIS-LAI np. z powodu działań niepożądanych lub nietolerancji zdecydują się na zmianę na PP-LAI;
 - wnioskodawca nie uwzględnił w swojej analizie pacjentów, którzy aktualnie przyjmują paliperydon w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu, a w sytuacji gdy wnioskowana technologia zostanie objęta refundacją, dołączą do populacji omawianej we wniosku, zwiększając wydatki po stronie płatnika publicznego;
- udziały poszczególnych prezentacji omawianego leku wnioskodawca oszacował na podstawie odpowiadającym im opakowaniom leku Rispolept Consta. Jednak dawka 150 mg nie ma odpowiadającej dawki i jej udział został oszacowany na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych. Ze względu na wysoką cenę leku Xeplion 150 mg, wartość ta może mieć znaczny wpływ na rzeczywiste konsekwencje objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego;
- zgodnie z założeniami z wniosku Xeplion znalazłby się w osobnej grupie limitowej. Jednakże brak jest prawnego uzasadnienia dla takiej decyzji. W przypadku włączenia do jednej grupy limitowej razem z lekiem Rispolept Consta, omawiany produkt leczniczy znalazłby się powyżej limitu finansowania co spowodowałoby dopłaty po stronie pacjenta, pomimo bezpłatnej kategorii dostępności.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, dzięki któremu zostaną uwolnione środki publiczne o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Xeplion.

Rozwiązanie to polegało na objęciu 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 oszacowaniami wnioskodawcy, rozmiar uwolnionych środków pozwoli w pełni pokryć koszty związane z refundacją wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które wymieniają palmitynian paliperydonu jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2013, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2013, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2011, Jarema 2015. Rekomendacja WFSBP 2013 podkreśla, że istnieją przekonujące dowody przemawiające za stosowaniem wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu, wskazując na podobną skuteczność do rysperydonu LAI. Pozostałe rekomendacje: szkocka (SIGN 2013), kanadyjska (CADTH 2011) i polska (Jarema 2015) wymieniają palmitynian paliperydonu wyłącznie jako dostępną opcję terapeutyczną.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012, Haute Autorité de Santé (HAS) 2012, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2011, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010. 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 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (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 1 negatywną rekomendację refundacyjną: CADTH 2011. Rekomendacja CADTH jest negatywna ze względu na fakt, iż: koszt dawki palmitynianu paliperydonu jest większy niż koszt odpowiadającej jej skutecznością dawki rysperydonu LAI.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xeplion jest finansowany w 30 krajach (Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy) UE i EFTA, (na 31, dla których informacje przekazano). W większości przypadków lek finansowany jest ze 100% poziomem refundacji. Wyjątki stanowią: Belgia (75%), Finlandia (35% - jeden z dwóch poziomów), Francja (65%), Luksemburg (80%) oraz Portugalia (90%). Instrument dzielenia ryzyka funkcjonuje w przypadku Chorwacji, Francji, Litwy, Łotwy i Węgier, jednak jest objęty klauzulą poufności.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1645.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861200; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko - strzykawka, EAN 5909990861170 w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861200, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion

(palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861194, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 119/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861187, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 120/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861170, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861200, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861194, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861187, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperydonu), EAN: 5909990861170, we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego
5. Raport Nr: AOTMiT-OT-4350-19/2015. 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 psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Analiza weryfikacyjna.