



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Trevicta (palmitynian paliperydonu)
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
na dzień wydania decyzji**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.3.2019

Data ukończenia: 21 marca 2019 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 Ferring GmbH 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	Analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BARS	Skala oceny akatyżji Barnesesa
BPRS	Krótką Psychiatryczną Skala Oceny (ang. Brief Psychiatric Rating Scale)
CCA	Analiza kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGI-I	Skala Ogólnego Wrażenia Poprawy kKlinicznej (ang. Clinical Global Impression - Improvement)
CGI-S	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia (ang. Clinical Global Impression Scale Severity)
COMPT	katecholo-O-metylotransferaza
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSM	Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
IS	Istotność statystyczna
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAI	Długodziałające leki przeciwpsychotyczne (ang. long-acting injectable antipsychotics)

Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LSMD	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. Least Squares Mean Difference)
LPP	Leki przeciwpsychotyczne
LPIIG	Leki przeciwpsychotyczne II generacji
MedDRA	System służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń układów i narządów (ang. The Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MADRS	Skala Depresji Montgomery'ego-Asberg (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
MPR	Współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (ang. medication possession ratio)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
PANSS	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PDC	Odsetek dni, w których chory zażywał leki (ang. proportion of days covered)
PDD	Stosowana dawka dobową
PICOS	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (per protocol),
PP1M	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc
PP3M	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące
PSP	Skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego (ang. Personal and Social Performance Scale)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QTcF	Odcinek QTc obliczany za pomocą formuły Friderica (ang. QTc interval calculated using the Fridericia formula)
QTcLD	Odcinek QTc skorygowany liniowo (ang. linear-derived (LD) corrected QT (QTc) interval)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RD	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RIS-LAI	Rysperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
SANS	Skala oceny objawów negatywnych (ang. Scale for Assessment Negative Symptoms)

SANS	Skala oceny objawów pozytywnych (ang. Scale for Assessment Positive Symptoms)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UMC	Uppsala Monitoring Centre
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej
VHA	System opieki zdrowotnej nad weteranami (ang. Veterans Health Administration)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	49
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	74
6.3.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	89
Źródła		90
Załączniki		92

1. Informacje o wniosku

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

11.01.2019 r.
PLR.4600.4491.2018.4.KK
PLR.4600.4492.2018.4.KK
PLR.4600.4493.2018.4.KK

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281465;
 - Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281472;
 - Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489.
 - Wnioskowane wskazanie:
we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji¹.
-

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
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ████████ PLN (263 mg, amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły);
 - ████████ PLN (350 mg, amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły);
 - ████████ PLN (525 mg, amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły).
-

Analizy załączone do wniosku:

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

¹ Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Trevicta we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Wnioskodawca:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka, 24

02-135, Warszawa

Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11 stycznia 2019 r., znak PLR.4600.4491.2018.4.KK, PLR.4600.4492.2018.4.KK, PLR.4600.4493.2018.4.KK (data wpływu do AOTMiT 11 stycznia 2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281465;
- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281472;
- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4 lutego 2019 r., znak OT.4330.3.2019.AKJ.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25 lutego 2019 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.
- [REDAKTOWANE] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.

- [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.
- [REDACTED], Uzupelnienie wymagań minimalnych wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków wraz z załącznikami.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> – Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281465 – Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281472 – Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489 										
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	N05AX13 Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne										
Substancja czynna	Palmitynian paliperydonu										
Wnioskowane wskazanie	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*										
Dawkowanie	<p>Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Trevicta należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (\pm 7 dni). Dawka produktu leczniczego Trevicta powinna być 3,5 razy większa od wcześniej stosowanej dawki palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, co przedstawiono w poniższej tabeli:</p> <p style="text-align: center;">Dawki produktu leczniczego TREVICTA dla ustabilizowanych klinicznie pacjentów leczonych palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc</th> <th>Inicjująca dawka produktu TREVICTA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 mg</td> <td>175 mg</td> </tr> <tr> <td>75 mg</td> <td>263 mg</td> </tr> <tr> <td>100 mg</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>150 mg</td> <td>525 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Brak równoważnej dawki produktu leczniczego Trevicta dla dawki 25 mg palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Nie badano takiej dawki.</p> <p>Po dawce inicjującej produkt leczniczy Trevicta należy podawać domięśniowo co 3 miesiące (\pm 2 tygodnie).</p> <p>W razie potrzeby dostosowanie dawki produktu leczniczego Trevicta można przeprowadzać co 3 miesiące w zakresie dawek 175 mg do 525 mg, opierając się na indywidualnej tolerancji pacjenta i (lub) skuteczności. Z powodu przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Trevicta reakcja pacjenta na zmienioną dawkę może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach.</p> <p>Jeśli objawy nadal występują, należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.</p>	Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Inicjująca dawka produktu TREVICTA	50 mg	175 mg	75 mg	263 mg	100 mg	350 mg	150 mg	525 mg
Ostatnia dawka palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	Inicjująca dawka produktu TREVICTA										
50 mg	175 mg										
75 mg	263 mg										
100 mg	350 mg										
150 mg	525 mg										
Droga podania	Produkt leczniczy Trevicta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego.										

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Paliperidon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości klasycznych neuroleptyków. Paliperidon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+) - i (-) - paliperidonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym.</p> <p>Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, to rzadziej powoduje stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoninowy może zmniejszać tendencję paliperidonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.</p>
--	--

Źródło: ChPL Trevicta zaktualizowana 19 października 2018 r.

*Produkt leczniczy Trevicta we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05.12.2014 r. – data wydania pierwszego pozwolenia na terenie UE (jako Paliperidone Janssen, obecna nazwa obowiązuje od 26.05.2016 r.)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Trevicta we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Trevicta, Plan zarządzania ryzykiem

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Trevicta (palmitynian paliperidonu) nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Jednakże Agencja oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych innego produktu leczniczego zawierającego paliperidon – Xeplion. Produkt leczniczy Xeplion podlegał ocenie Agencji dwukrotnie. W 2013 r. oceniano możliwość jego finansowania u pacjentów ze schizofrenią po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem. W 2015 r. zawężono oceniane wskazanie do pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Wszystkie stanowiska i rekomendacje wydane przez Agencję były pozytywne.

Rekomendacje Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące omawianej substancji czynnej

Nr i data wydania	Opinia/Stnowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 170/2013, 171/2013, 172/2013, 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 roku w sprawie oceny leku Xeplion, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Palmitynian paliperidonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie, i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ.</p> <p>Rada uważa, że koszty finansowania produktu Xeplion, po uwzględnieniu nowego instrumentu podziału ryzyka, powinny być zbliżone do innych, dostępnych leków przeciwpsychotycznych nowej generacji w postaci o przedłużonym działaniu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperidonu), (...) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym</p>

Nr i data wydania	Opinia/Stanowiska/Rekomendacja RP/Prezesa AOTMiT
<p>w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion we wskazaniu u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.</p>	<p>udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperidonem.</p> <p>Uzasadnienie: Palmitynian paliperidonu (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.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości 117/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. w sprawie oceny leku Xeplion (palmitynian paliperidonu) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyn ku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperidonu), (...) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</p> <p>Uzasadnienie: Palmitynian paliperidonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych (regularne przyjmowanie leku) i zmniejsza liczbę iniekcji. Jednak zdaniem części ekspertów zagranicznych skuteczność domięśniowego Xeplionu wymaga wcześniejszego ustabilizowania pacjenta za pomocą terapii doustnej. Polscy eksperci (w tym konsultant krajowy) jednogłośnie popierają refundację tego preparatu uważając, iż ułatwia on monitorowanie przyjmowania leków, a tym samym zmniejsza częstość nawrotów choroby i konieczność hospitalizacji. Xeplion jest refundowany w większości państw europejskich.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r. w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeplion w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperidonu), (...) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyn ku 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.</p> <p>Uzasadnienie: (...) 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.</p> <p>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.</p> <p>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 Rispolept 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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>PLN – 263 mg PLN – 350 mg PLN – 525 mg</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Nowa grupa limitowa</p>

	[Redacted content]
--	--------------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

*Produkt leczniczy Trevicta we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Trevicta, zgodnie z którym lek ten podawany jest raz na 3 miesiące i może być stosowany u pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Produkt leczniczy zawierający substancję czynną palmitynian paliperydonu – Xeplion podlegał dwukrotnie ocenie Agencji i od lipca 2018 r. jest refundowany ze środków publicznych we wskazaniu ocenianym w 2015 r.: 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 w ramach grupy limitowej 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Podmiotem odpowiedzialnym dla leku Xeplion oraz leku Trevicta jest firma Janssen-Cilag.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Trevicta, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, ma być wydawany w aptece na receptę bezpłatnie. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje odzwierciedlenie w art. 14 ust. 1 pkt 1, w którym wskazano, iż minister właściwy dokonuje kwalifikacji do bezpłatnego dostępu do leku w leczeniu m.in. zaburzenia psychiatrycznego.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Trevicta osobnej grupy limitowej. Jednakże zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach grupy limitowej 178.6. Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, refundowane są produkty lecznicze Xeplion (75 mg, 100 mg, 150 mg) zawierające substancję czynną palmitynian paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (taka sama substancja czynna i postać jak w przypadku produktu Trevicta). Wskazanie refundacyjne produktu Xeplion obejmuje leczenie schizofrenii. Co więcej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Trevicta (palmitynian paliperydonu podawany raz na 3 miesiące) może być stosowany jedynie u pacjentów ustabilizowanych klinicznie podczas terapii lekiem Xeplion (palmitynian paliperydonu podawany 1 raz w miesiącu).

Należy zauważyć, iż zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Aktualne wskazania refundacyjne produktów leczniczych zawierających palmitynian paliperydonu są zgodne ze wskazaniem leku Trevicta. Jednocześnie RCT włączone do analizy klinicznej nie wykazało różnic w zakresie skuteczności klinicznej. Pomimo przekazania przez Agencję uwagi w ramach pisma dotyczącego niespełniania wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, dotyczącej zasadności włączenia leku do wspólnej grupy limitowej, wnioskodawca nie dokonał zmiany powyższego założenia.

Podobnie, propozycję odrębnej grupy limitowej wnioskodawca zaproponował we wniosku dotyczącym leku Xeplion w 2015 r. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r. wskazano wówczas brak uzasadnienia dla takiej decyzji, ponieważ lek ten posiadał podobny mechanizm działania co rysperydon (paliperydon jest jego metabolitem), podobne wskazania co Rispolept Consta oraz tę samą drogę podania. Kolejne uzasadnienie dla włączenia leku Xeplion do istniejącej grupy limitowej stanowił brak różnic w efektywności klinicznej.

Szczegółowe oszacowania dotyczące włączenia leków Trevicta do nowej i istniejącej grupy limitowej przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Możliwe warianty refundacji produktów leczniczych Trevicta

Nazwa leku	DDD/opakowanie	CZN	CD	Limit finansowania	Kategoria odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Włączenie do grupy limitowej 78.2. 178.6. Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu						
Podstawa limitu – Rispolept Cnosta, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 37,5 mg	13,89					
Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	105,20					
Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	140,00					
Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	210,00					
Osobna grupa limitowa – propozycja wnioskodawcy						
Podstawa limitu – Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	105,20					
Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	140,00					
Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	210,00					

CZN – cena zbytu netto, CD – cena detaliczna, DDD – zdefiniowana dawka dobową, PDD – stosowana dawka dobową

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla poszczególnych prezentacji leku Trevicta wynosi: PLN za opakowanie zawierające 263 mg substancji czynnej, PLN za opakowanie zawierające 350 mg

substancji czynnej, [REDACTED] PLN za opakowanie zawierające 525 mg substancji czynnej. [REDACTED] Przy czym zawartość mg substancji czynnej jest wyższa 3,5 krotnie. Należy przypomnieć, iż poszczególne prezentacje leku Trevicta mogą być stosowane po odpowiadających im prezentacjach leku Xeplion: lek Trevicta zawierający 263 mg może być zastosowany u pacjentów wcześniej przyjmujących 75 mg leku Xeplion, lek Trevicta zawierający 350 mg odpowiada dawce 150 mg leku Xeplion, natomiast dawka 530 mg leku Trevicta odpowiada 150 mg leku Xeplion.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Schizofrenia ICD-10 F20

Na podstawie raportu Agencji nr OT.4311.2.2018 Latuda (*lurasidonum*).

Definicja

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, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Etiologia i patogeneza

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki czynniki te nie są jednoznacznie określone.

Wśród czynników środowiskowych wymienia się:

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

Za genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii przemawia znacznie zwiększone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych. Obecnie wiadomo, że nie jest to na pewno dziedziczenie jednogenne. 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, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Rozpoznanie

Według klasyfikacji ICD-10 kryteria diagnostyczne schizofrenii (ICD-10: F20) są następujące:

- Co najmniej jeden z zespołów wymienionych w punkcie 1., lub co najmniej dwa z objawów wymienionych w punkcie 2. – jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu psychotycznego, który utrzymuje się co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)
 1. a. echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli
 - b. urojenia oddziaływania, wpływu, owładnięcia
 - c. omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3 os. lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała
 - d. utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo)
 - 2. a. utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc i towarzyszą im urojenia
 - b. neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia
 - c. zachowania katatoniczne
 - d. objawy ubytkowe
- W diagnostyce schizofrenii należy wykluczyć stan maniakalny, depresyjny oraz wykluczyć związek zaburzenia z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej.

Źródło: Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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.

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 niepostępującym pomiędzy epizodami – w 8% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami – w 35% przypadków.

Schizofrenia często współwystępuje z chorobami somatycznymi oraz innymi zaburzeniami psychicznymi. Pacjenci psychiatryczni częściej niż przedstawiciele populacji ogólnej chorują na schorzenia układu oddechowego – przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), niedoczynność tarczycy oraz zapalenie wątroby typu C. Duża część pacjentów cierpiących z powodu tej psychozy jest uzależniona od alkoholu, nikotyny lub kanabinoidów. Wiele danych wskazuje na współwystępowanie schizofrenii oraz cukrzycy i zespołu metabolicznego.

Około 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią doświadcza tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część pozostaje pod opieką instytucji i cierpi na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umiera przedwcześnie popełniając samobójstwo.

Źródło: Meder 2004, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1% 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.

Schizofrenia pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej. Nowoczesna farmakoterapia wraz z podejściem rehabilitacyjnym umożliwiają obecnie wywieranie korzystnego wpływu na przebieg naturalny procesu chorobowego redukując częstość nawrotów, ograniczając ryzyko nasilania się stygmatyzujących objawów ubytkowych oraz minimalizując konsekwencje somatyczne chorób współwystępujących. Wysoki udział kosztów społecznych związanych ze schizofrenią odnosi się zarówno do kosztów bezpośrednich, ale przede wszystkim do kosztów pośrednich. Ważnym elementem tych kosztów jest ograniczenie produktywności chorych poprzez utratę pracy. Prawidłowa opieka nad chorym ze schizofrenią obok typowo medycznych działań powinna skupić się także na podtrzymywaniu pacjenta w rolach społecznych od momentu rozpoznania, m.in. poprzez umożliwienie dalszej edukacji i utrzymanie się na rynku pracy.

Źródło: Meder 2004, Biała Księga 2011, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Leczenie

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. haloperidol,
- leki drugiej generacji (atypowe), w tym olanzapina, kwetiapina, rysperydon, amisulpryd, arypiprazol, kłozapina, zyprazydon, sertindol i lurazydon, paliperidon.

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 (depot) 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 – litu. Chorzy na schizofrenię, u których zaobserwowano depresję postschizofreniczną powinni być leczeni przeciwdepresyjnie (w tym terapią elektrowstrząsową).

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

Źródło: Wright 2008, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Trevicta. Zgodnie z ChPL, populację, w której lek Trevicta może być zastosowany stanowią chorzy na schizofrenię ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc (PP1M).

Produkt leczniczy Xeplion (palmitynian paliperydonu podawany co miesiąc), czyli PP1M obecnie dostępny na terenie Polski jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem (zgodnie z ChPL). Natomiast wskazanie objęte refundacją zawężone jest do dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Uzyskane dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie danych epidemiologicznych dot. leczenia schizofrenii

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
<p>Dr hab. n. med. Marcin Siwek Adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii</p>	<p>343,7/100 000 populacji/rok (dane za 2009 r.)</p>	<p>40,7/100 000 populacji/rok (dane za 2009 r.)</p>	<p>Odsetek pacjentów z tzw. całkowitym/uporczywym brakiem współpracy to około 10% tj.: 34/100 000 populacji/rok które powinny otrzymywać LAI. Szacowana ilość pacjentów, którzy będą otrzymywać palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc – około 8-10/100 000/rok z tego szacuję: 30-40% otrzymywać może następnie preparat Trevicta: 3-4/100 000/rok</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1185 1205 1460 1373">1. Klejna et al. <i>Increased prevalence of schizophrenia in Poland – fact or artifact created by the present health care policy? 13th IFPE Congress 2012 Taiwan</i> <li data-bbox="1185 1384 1401 1480">2. Roczniki Statystyczne Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia IPIŃ <li data-bbox="1185 1491 1460 1637">3. https://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/raport_schizofrenia_perspektywa_spoleczna_sytuacja_w_polsce.pdf <li data-bbox="1185 1648 1460 1839">4. Fenton WS, Blyer CR, Heinssen RK, <i>Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings, Schizophr Bull., 1997; 23(4):637-51</i> <li data-bbox="1185 1850 1460 2038">5. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ, <i>Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv., 2000</i>

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
				<i>Feb;51(2):216-22</i> 6. <i>Rettenbacher MA, Hofer A, Eder U, Hummer M, Kemmler G, Weiss EM, Fleischacker WW, Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects and patients' attitudes toward the illness and medication. J Clin Psychiatry. 2004 Sep;65(9):1211-8</i>

LAI – długodziałające leki przeciwpsychotyczne (ang. long-acting injectable antipsychotics)

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym leku Xeplion i otrzymaną opinią ekspercką do leczenia preparatami długodziałającymi powinni być klasyfikowani chorzy z całkowitym/uporczywym brakiem współpracy. Prof. Siwek szacuje, iż odsetek powyższych pacjentów to około 10% tj.: 34/100 000 populacji/rok. Natomiast, ok. 3-4/100 000/rok może być leczonych z zastosowaniem PP3M.

Ponadto w ramach prac nad AWA pozyskano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, którzy zrealizowali receptę na produkty lecznicze zawierające substancje paliperidonum oraz risperidonum w latach 2016-2018. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: F20 (schizofrenia), u których zrefundowano poszczególne leki w zależności od drogi podania.

Tabela 8. Liczba pacjentów stosujących substancje czynne paliperidonum oraz risperidonum z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) w latach 2016-2018 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	Rok	2016	2017	Dane do sierpnia 2018
Ogółem		56 102	55 289	52 120
Rysperydon w podaniu doustnym (produkty: Orizon, Ranperidon, Risperidon Vipham, Risperidone Farmax, Risperidon, Risperen, Ryspolit, Torendo Q-Tab)		45 940	44 488	42 871
Rysperydon o przedłużonym uwalnianiu, do wstrzykiwań (produkt Risperidon Consti)		10 462	10 801	9 200
Palmitynian paliperydonu (produkt Xeplion)		-	-	49

*Lek Xeplion został objęty refundacją od 1 lipca 2018 r.

Komentarz analityków Agencji:

Nie odnaleziono wiarygodnych, opublikowanych materiałów źródłowych dotyczących odsetka chorych ze schizofrenią, spełniających kryterium „udokumentowanego uporczywego braku współpracy” i stabilizacji choroby na doustnych lekach zawierających paliperydon lub rysperydon, co utrudnia oszacowania pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Xeplion.

Ponadto lek Xeplion został objęty refundacją od lipca 2018 r. Z tego względu na podstawie pozyskanych danych w zakresie liczby leczonych pacjentów oraz liczby zrefundowanych opakowań (dane z komunikatów DGL) nie ma możliwości oszacowania liczebności populacji docelowej.

W związku z powyższym, w ramach przedmiotowego opracowania, oszacowanie populacji docelowej oparto na opinii eksperta klinicznego, zgodnie z którą liczba pacjentów przyjmujących lek Trevicta może wynosić 1037 – 1383. Szczegóły oszacowania wykorzystano w ramach obliczeń własnych analizy wpływu na budżet w rozdziale 6.2.4.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 15.03.2019 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
 - strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z psychiatrią:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<http://www.psychiatria.org.pl/>)
 - The European Psychiatric Association (<http://www.europsy.net/>)
 - The World Psychiatric Association (<http://www.wpanet.org/>)
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<http://www.wfsbp.org/home.html>)
 - wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: schizofrenia, schizofrenia.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji jako grupy leków o szerokim spektrum działania i lepiej tolerowanych niż leki klasyczne, jednak w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów (jedynie w przypadku klozapiny zaleca się ją w dalszych liniach leczenia, w tym w schizofrenii lekoopornej). Zalecenia dotyczące konkretnych substancji pojawiają się w wytycznych głównie w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, m.in. postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych.

U pacjentów uporczywie niewspółpracujących, zaleca się stosowanie postaci domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu (Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2019, Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, NICE 2014, WFSBP 2013, RANZCP 2016). We wszystkich ww. rekomendacjach jako jedną z opcji tej formy terapii wymieniono paliperydon.

W wytycznych NICE 2014 i RANZCP 2016 jako uzasadnienie stosowania domięśniowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu/długodziałających wskazano również preferencje pacjentów. W wytycznych RANZCP 2016 wskazano ponadto, iż leki te powinny być proponowane pacjentom we wczesnej fazie schizofrenii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd postępowania w schizofrenii wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2019</p> <p>Polska</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paliperidon <ul style="list-style-type: none"> ○ Skuteczność leku nie była badana w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, jednak zagregowane dane z 3 badań pozwoliły na wyodrębnienie wyników dla podgrupy chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, a wyniki tej analizy wskazują na przewagę paliperidonu względem placebo. ○ Nieliczne badania, dla których możliwa była ocena wpływu na objawy negatywne w porównaniu z lekami II generacji, nie są w pełni spójne, jednak zasadniczo wskazują na porównywalną skuteczność. ○ U pacjentów, którzy reagowali wcześniej na doustne leczenie paliperidonem lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>risperidonem, można rozważyć postać domięśniowych iniekcji paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>dawka początkowa:</u> doustnie 6 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg w 8. dniu leczenia.</p> <p><u>dawka docelowa:</u> doustnie 3–12 mg/dobę lub domięśniowo; zalecana 75 mg (w szczególnych przypadkach od 25–150 mg)/miesiąc.</p> <p><u>dawka maksymalna:</u> doustnie 12 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg co miesiąc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci olanzapiny można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu. <p><u>dawka początkowa:</u> doustnie 10 mg/dobę; domięśniowo lek o przedłużonym uwalnianiu w zależności od dawki początkowej: jeśli dawka początkowa – 10 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 mg co 4 tyg.; jeżeli 15 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.; jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.</p> <p><u>dawka docelowa:</u> doustnie 5–20 mg/dobę, domięśniowo lek o przedłużonym uwalnianiu: jeżeli 10 mg doustnie to 150 mg co 2 tyg. lub 300 mg co 4 tyg.; jeżeli 15 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 co 4 tyg. jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.</p> <p><u>dawka maksymalna:</u> do 20 mg/dobę doustnie, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: 300 mg co 2 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risperidon <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów niewspółpracujących można rozważyć postać do wstrzykiwań domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu. <p><u>dawka początkowa:</u> doustnie 2–4 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć dawkę – 37,5 mg) co 2 tyg.</p> <p><u>dawka docelowa:</u> doustnie 4–6 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznymi należy rozważyć dawkę – 37,5 mg lub 50 mg) co 2 tyg.</p> <p><u>dawka maksymalna:</u> doustnie do 16 mg/dobę lub 50 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu co 2 tyg.</p>
<p>Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG), 2012, Jarema 2015</p> <p>Polska</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Według zaleceń Konsultanta Krajowego prowadzenie oraz zmiana leczenia każdym lekiem przeciwpsychotycznym powinna mieć uzasadnienie klinicznie. Nie zaleca się zmiany leku u chorego o zadowalającym stanie psychicznym. Zmiana leków klasycznych na leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG) musi być odpowiednio uargumentowana. Leczenie LPIIG prowadzi się do chwili uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, jak również polepszenia <i>compliance</i>, przy czym uzyskanie samej poprawy stanu chorego jest niewystarczające do zakończenia leczenia.</p> <p>Zalecenia te wymieniają jako leki przeciwpsychotyczne II generacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olanzapinę o przedłużonym działaniu (stosowaną u chorych, którzy uzyskali odpowiednią stabilizację choroby, podczas leczenia olanzapiną p.o.); • olanzapinę (p.o. w dawkach jednorazowych lub podzielonych, stosowanych w leczeniu objawów pozytywnych, objawów negatywnych, niepokoju, pobudzenia oraz bezsenności); • olanzapinę (i.m., stosowaną w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub pacjentów z epizodem manii); • rysperydon o przedłużonym działaniu (stosowany u chorych z nawrotem choroby, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorego); • rysperydon (p.o., stosowany w leczeniu objawów negatywnych, pozytywnych i aktywizacji chorych); • sertindol (stosowany u chorych, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, oraz dodatkowo ze stanem zdrowia psychicznego nie poprawiającym się lub poprawiającym się nieznacznie po uprzednio stosowanym leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej 1 LPIIG, lub też u chorych źle tolerujących inne leki neuroleptyczne, w tym co najmniej 1 LPIIG); • amisulpryd (w leczeniu objawów negatywnych, afektywnych i aktywizacji choroby); • aripiprazol (w terapii objawów negatywnych, przy uprzedniej złej tolerancji innych leków); • asenapinę (w celu leczenia epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • kwetiapinę (w leczeniu objawów negatywnych, średnim nasileniu objawów, objawów afektywnych oraz nasilonych objawów pozapiramidowych); • zyprasydon (w terapii objawów pozytywnych i negatywnych); • zyprasydon (iniekcja domięśniowa, stosowany w celu szybkiego opanowania pobudzenia u chorych na schizofrenię). <p>W przypadku olanzapiny i rysperydonu o przedłużonym działaniu, przeciwskazaniem 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"> • olanzapina o przedłużonym działaniu – należy monitorować masę ciała, poziom glukozy we krwi i profil lipidowy oraz monitorować ryzyko wystąpienia zespołu poiniekcyjnego – co najmniej 3 godz. po wstrzyknięciu; • rysperydon o przedłużonym działaniu – kontrola poziomu prolaktyny oraz objawów pozapiramidowych. <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 zaburzeń psychicznych. Jako przykład tego typu leków wymieniane są: risperydon LAI, aripiprazol LAI, olanzapina LAI oraz paliperydon LAI. Autorzy prezentują również m.in.: wskazania do stosowania, zasady rozpoczynania i prowadzenia leczenia, dawkowanie, interakcje z innymi lekami czy wskazania refundacyjne ww. technologii.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014</p> <p>Wielka Brytania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku nr 2 do wytycznych</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/appendices-112-pdf-490503566</p>	<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"> • metabolicznych (np. przyrost masy ciała, cukrzyca), • pozapiramidowych (ataksja, dyskineza i dystonia), • sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT), • hormonalnych (wzrost stężenia prolaktyny), • innych (subiektywne odczucia związane ze stosowaniem leków). <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-behawioralną 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>Stosowanie domięśniowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu/długodziałających należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, którzy woleli by stosować lek w takiej postaci, po ostrym napadzie choroby, • w sytuacji, gdy priorytetem jest unikanie niestosowania się do planu leczenia.
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013</p> <p>Szkocja</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> poinformowano o potencjalnych źródłach konfliktu interesów autorów</p>	<p>Rekomendacje zalecają leczenie zaostrzeń lub nawrotów schizofrenii za pomocą: amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu. 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.</p>
<p>World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), 2013</p> <p>Ogólnosiwiatowa</p>	<p>U osób chorych na schizofrenię zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego.</p> <p>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 obniżaniu występowania objawów schizofrenii, jednak część dowodów naukowych wskazuje na przewagę niektórych SGA (aripiprazol, rysperydon, olanzapina, klozapina, amisulpryd, sertindol) nad FGA w nieprzerwywaniu przez pacjentów leczenia oraz zapobieganiu nawrotom</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>choroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być indywidualny dla każdego pacjenta i zależeć od wcześniejszych doświadczeń z danym produktem leczniczym oraz tolerancją na dane leczenie. • Około 40% pacjentów chorych na schizofrenię nie stosuje się do zaleceń leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jedną z głównych przewag stosowania leków w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych jest ich przewaga w stosowaniu u pacjentów niestosujących się do zaleceń terapeutycznych. 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 dawkowania, ograniczenia związane z dopasowaniem optymalnej dawki, opóźnione ustąpienie efektów ubocznych po zaprzestaniu podawania 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. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (SGA) w postaci długodziałających iniekcji domięśniowych to: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>rysperydon</u>, ○ palmitynian paliperydonu, ○ embonian olanzapiny. <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 subiektywnym odczuwaniu przez pacjentów dobrego samopoczucia.</p>
<p>RANZCP 2016 Australia i Nowa Zelandia</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku nr 1 do wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia schizofrenii i schorzeń powiązanych</p> <p>Wśród długodziałających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach wymienia się: aripiprazol, flupentyksol, flufenazyna, haloperidol, olanzapina, paliperydon, rysperydon, zuklopentyksol.</p> <p>Zalecenia dotyczące długodziałających leków przeciwpsychotycznych podawanych we wstrzyknięciach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy proponować chorym we wczesnej fazie schizofrenii (Siła dowodów: II); • zalecane w leczeniu schizofrenii i pierwszego epizodu psychozy, jeśli takie są preferencje chorego, jeśli są częścią schematu leczenia, w którym stosowanie się chorego do zaleceń lekarza jest słabe lub niepewne lub jako część algorytmu postępowania, jeśli odpowiedź chorego na doustne leki była słaba (Siła dowodów: II); • powinny być promowane wśród chorych niestosujących się do zaleceń dotyczących doustnych leków przeciwpsychotycznych (Siła dowodów: III-I); <p>Zalecenia dotyczące zmiany przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli po 2-3 tyg. właściwego leczenia nie osiąga się odpowiedzi, pomimo zastosowania odpowiedniej dawki leku i przestrzegania przez chorego zaleceń lekarskich, należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwpsychotyczny (Siła dowodów: II); • jeśli u chorego wystąpił związany z terapią przeciwpsychotyczną przyrost masy ciała, należy rozważyć włączenie metforminy lub zmianę na lek przeciwpsychotyczny, który nie powoduje wzrostu masy ciała (Siła dowodów: II). <p>Siła dowodów: I – przegląd systematyczny badań z II poziomu; II – badania RCT; n/a – nie dotyczy, rekomendacja oparta o dostępne dowody naukowe w powiązaniu z doświadczeniem klinicznym i konsensusem ekspertów</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry; RANZCP – Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta klinicznego na temat stosowania produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperydonu) w ocenianym wskazaniu. Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	dr hab. n. med. Marcin Siwek Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	brak wskazania przez eksperta

Rodzaj technologii	dr hab. n. med. Marcin Siwek Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii
Technologia najtańsza	brak wskazania przez eksperta
Technologia najskuteczniejsza	brak wskazania przez eksperta
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Wskaźnik (odsetek) odpowiedzi terapeutycznych i remisji;</i> • <i>Istotna statystycznie redukcja punktacji w skalach PANSS, BPRS, CGI-I, CGI-S, MADRS;</i> • <i>Brak poważnych działań i zdarzeń niepożądanych;</i> • <i>Wskaźniki przedwczesnego przerywania leczenia z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych;</i> • <i>Wskaźniki przerywania leczenia z powodu braku współpracy ze strony pacjenta;</i> • <i>Wskaźniki hospitalizacji;</i> • <i>Czas do kolejnego nawrotu choroby/rehospitalizacji.</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ustąpienie lub znaczna redukcja nasilenia objawów wytwórczych;</i> • <i>Redukcja nasilenia objawów utrudniających samodzielne funkcjonowanie i powrót do wcześniejszej aktywności, takich jak: apatia, awolucja, abulia, spowolnienie, opustoszenie myślenia;</i> • <i>Możliwość powrotu do funkcjonowania przedchorobowego;</i> • <i>Subiektywna poprawa jakości życia;</i> • <i>Nieobecność uciążliwych lub stygmatyzujących działań niepożądanych (objawy pozapiramidowe, sedacja, zaburzenia seksualne, wzrost masy ciała, zaburzenia koncentracji i pamięci);</i> • <i>Jak najmniejsza ogólna uciążliwość leczenia farmakologicznego.</i>
Istotność czasu do wystąpienia nawrotu po zaprzestaniu stosowania terapii	<p><i>W przypadku leków przeciwpsychotycznych (LPP) w postaci iniekcji o długim czasie działania (LAI) niezwykle istotnym aspektem skuteczności leczenia z ich zastosowaniem jest czas do wystąpienia nawrotu oceniany po zaprzestaniu stosowania leku. Wynika to z faktu, że LPP LAI przeznaczone są głównie dla pacjentów z historią uporczywego braku współpracy i/lub ambiwalentnym stosunkiem do leczenia farmakologicznego, a zatem jest to podgrupa chorych, u których ryzyko przerywania leczenia jest najwyższe. Zatem niezwykle istotnym aspektem efektywności leczenia staje się kwestia jak najdłuższego działania zabezpieczającego przed nawrotem już po przerywaniu leczenia.</i></p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Wszystkie obecnie dostępne LPP wykazują porównywalną skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów wytwórczych schizofrenii. Wyjątek w tym zakresie stanowi klozapina – lek, który od lat w metaanalizach i codziennej praktyce klinicznej charakteryzuje się przewagą nad pozostałymi LPP w zakresie skuteczności przeciwpsychotycznej. Jednak bardzo liczne działania niepożądane klozapiny oraz znaczne ryzyko poważnych powikłań ograniczają jej zastosowanie do leczenia dalszego rzutu w przypadkach lekoopornych.</i></p> <p><i>Skuteczna redukcja nasilenia objawów wytwórczych jest zwykle problemem leczenia początkowego ostrych objawów schizofrenii i nie determinuje najważniejszego celu leczenia tej choroby, jakim jest możliwość osiągnięcia trwałej remisji społecznej i funkcjonalnej, prewencja zaostrzeń choroby i kolejnych hospitalizacji oraz zapobieganie deterioracji pacjenta i wypadania z ról społecznych. Osiągnięcie ww. celów napotyka na następujące trudności:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>aktualnie stosowane LPP wykazują znacznie mniejszą (w porównaniu do działania na objawy wytwórcze) skuteczność wobec – w największym stopniu determinujących możliwość osiągnięcia remisji społecznej – objawów negatywnych, depresyjnych i zaburzeń poznawczych;</i> • <i>niektóre LPP mogą u pacjentów indukować działania niepożądane znacznie utrudniające osiągnięcie remisji społecznej, obniżające jakość życia i/lub przyczyniające się do pogorszenia stanu zdrowia somatycznego;</i> • <i>generowanie otyłości, zaburzeń tolerancji glukozy oraz innych składowych zespołu metabolicznego;</i> • <i>problemy ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich, wynikające z ambiwalencji wobec leczenia, nastawienia urojeniowego do farmakoterapii, leku przed działaniami niepożądanymi i stygmatyzacją, doświadczenia faktycznych działań niepożądanych, obecności objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych, które znacząco utrudniają przestrzeganie zaleceń dotyczących regularnego stosowania leków.</i>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Zwiększenie dostępności dla pacjentów i poszerzenie puli najnowszych leków przeciwpsychotycznych o najkorzystniejszym profilu bezpieczeństwa i tolerancji oraz leków w postaci LAI;</i>

Rodzaj technologii	dr hab. n. med. Marcin Siwek Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intensywny rozwój opieki środowiskowej celem zmniejszenia czasu trwania oraz ilości całodobowych hospitalizacji pacjentów oraz usprawnienie ich rehabilitacji społecznej;</i> • <i>Położenie w oddziaływaniach terapeutycznych nacisku na psychoedukację dotyczącą takich aspektów jak ściśle stosowanie się do zaleceń lekarskich, omawianie na bieżąco ze specjalistami w zakresie ochrony zdrowia psychicznego problemów związanych z działaniami niepożądanymi leków oraz obiekcjami dotyczącymi leczenia, propagowanie działań mających na celu poprawę ogólnego stanu zdrowia pacjentów i kontrolę czynników ryzyka chorób somatycznych (aktywność fizyczna, walka z nikotynizmem, regularna kontrola parametrów metabolicznych, dieta);</i> • <i>Szkolenie specjalistów z zakresu leczenia psychiatrycznego (zwłaszcza lekarz psychiatra, pielęgniarka psychiatryczna) dotyczące konieczności regularnej kontroli stanu ogólnomedycznego pacjentów chorych na schizofrenię i wykonywania regularnych badań pod kątem występowania powikłań leczenia z zastosowaniem LPP (kontrola BMI, stężenia prolaktyny, objawów zespołu metabolicznego oraz zaburzeń hematologicznych);</i> • <i>Uwzględnienie treningu funkcji poznawczych w planie terapeutycznym osób z diagnozą schizofrenii;</i> • <i>Edukacja specjalistów w dziedzinie psychiatrii na temat optymalnego wykorzystania w planie terapeutycznym leków w formie LAI – w tym wykorzystania ich również u pacjentów z krótką historią chorowania na schizofrenię.</i> <p><i>Rozwiązania te mogą znacząco zwiększyć szanse na osiągnięcie remisji społecznej przez pacjentów i zmniejszyć koszty społeczne schizofrenii, a także przyczynić się do możliwości wydłużenia średniego czasu życia chorych</i></p>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Kontakt ze specjalistą psychiatrą z częstotliwością raz na 3 miesiące dla pewnych pacjentów może okazać się zbyt rzadki i utrudniać monitorowanie stanu psychicznego i ogólnomedycznego, aczkolwiek można założyć, że problem ten będzie miał niewielką skalę, ponieważ leczenie z zastosowaniem PP3M dotyczyć będzie pacjentów, którzy – ze względu na przebieg choroby – będą mieć zapewniony dostęp do opieki środowiskowej, w tym pozafarmakologicznych metod leczenia i rehabilitacji, w ramach których stan pacjenta będzie monitorowany.</i> • <i>W przypadku iniekcji co 3 miesiące należy prowadzić edukację pacjenta, w jakich sytuacjach powinien zgłosić się do lekarza natychmiast lub wcześniej niż wynika to z harmonogramu iniekcji.</i> • <i>W razie konieczności zmiany strategii farmakoterapii, lekarze muszą pamiętać o znacząco długim utrzymywaniu się w organizmie leku, co wiąże się z koniecznością dostosowania dawki innego leku i uwzględniania potencjalnych interakcji/ powikłań.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p><i>Zbyt szybkie zastosowanie PP3M bez upewnienia się, że stan pacjenta jest wystarczająco stabilny podczas leczenia PP1M</i></p>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>naibardziej skorzystać</u> na stosowaniu leku Trevicta	<p><i>Są to pacjenci, którzy oprócz wskazań do stosowania LAI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>odznaczają się szczególnie wysokim ryzykiem przerwania leczenia (na skutek ambiwalencji wobec leczenia, nastawienia urojeniowego, objawów deficytowych, znaczących trudności w systematycznym przyjmowaniu leków etc.) i wynikającym z tego ryzykiem kolejnych nawrotów choroby. Z dostępnych danych oraz właściwości farmakokinetycznych PP3M można wnioskować, że pacjenci po jego odstawieniu i tym samym przerwaniu leczenia, w porównaniu do osób, które odstawiły inny LPP w formie LAI lub doustnej, mają szansę na znacząco dłuższy okres remisji/okres do ponownego nawrotu choroby;</i> • <i>z powodu sytuacji życiowych obarczeni są istotnym ryzykiem opóźnienia kolejnej iniekcji;</i> • <i>mieszkają czy przebywają w miejscach o utrudnionym dostępie do opieki psychiatrycznej i utrudnionej możliwości regularnych, częstych iniekcji LAI;</i> • <i>odznaczają się szczególnie negatywnym stosunkiem do farmakoterapii – w tej sytuacji rzadsza konfrontacja z faktem jej przyjmowania będzie wiązała się z niższym ryzykiem obniżenia motywacji pacjenta do korzystania z innych niż farmakoterapia, a mających znaczenie dla jego zdrowia i możliwości rehabilitacji, form opieki psychiatrycznej i wsparcia;</i> • <i>mają szczególnie łękowy stosunek do iniekcji;</i> • <i>cierpią na uszkodzenie i/lub niewydolność wątroby lub nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego – w tym przypadku istnieje możliwość bezpiecznego</i>

Rodzaj technologii	dr hab. n. med. Marcin Siwek Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii
	<p>stosowania PP3M, bez konieczności dostosowywania dawki;</p> <ul style="list-style-type: none"> mają diagnozę cukrzycy lub nietolerancji glukozy – leczenie paliperidonem nie wiąże się z istotnym ryzykiem hiperglikemii/ hipoglikemii/ pogorszenia przebiegu cukrzycy; mają diagnozę jaskry – paliperidon nie wykazuje istotnego działania antycholinergicznego, a co za tym idzie nie podnosi ciśnienia śródgałkowego; otrzymują inne leki – paliperidon nie ulega w istotny sposób metabolizmowi wątrobowemu, ani też na niego w znaczącym stopniu nie wpływa, zatem jego stosowanie nie zwiększa w znacznym stopniu ryzyka interakcji farmakokinetycznych na poziomie metabolizmu wątrobowego nawet w przypadku polifarmakoterapii.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	<p>Pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> z obecną hiperprolaktynemią, z odnotowanym w historii leczenia znacznym wzrostem poziomu prolaktyny na skutek stosowania LPP, reagujący znaczącym klinicznie wzrostem poziomu prolaktyny w trakcie leczenia rysperydonem. <p>Jak wynika z aktualnych metaanaliz, paliperidon należy (obok haloperidolu, rysperydonu, amisulprydu) do grupy leków przeciwpsychotycznych charakteryzujących się najczęstszym w porównaniu do placebo oraz innych LPP występowaniem podwyższonego poziomu prolaktyny w przebiegu leczenia.</p>
Czas stosowania leków przeciwpsychotycznych niezbędny do uzyskania trwałej remisji	<p>Jednoznaczna odpowiedź na to pytanie nie jest możliwa, ze względu na wielowymiarowość pojęcia remisji (objawowa, społeczna, funkcjonalna), brak jednoznacznych wyznaczników klinicznych mogących wskazywać na trwałość remisji oraz brak markerów laboratoryjnych pozwalających na monitorowanie ww. stanu. Według badań klinicznych istotna statystycznie redukcja punktacji w skali PANSS (odzwierciedlająca ustępowanie objawów chorobowych) postępuje do 8-10 tyg. od włączenia leku przeciwpsychotycznego (Jager i wsp. 2010). Średni czas potrzebny na osiągnięcie remisji objawowej w badaniach randomizowanych i obserwacjach naturalistycznych wynosi około 10 tygodni, ale w zależności od pacjentów czas ten waha się w granicach od 1 tygodnia do nawet 70 i więcej tygodni. Im dłużej i w sposób nieprzerwany trwa farmakoterapia, tym większy i wzrastający jest odsetek pacjentów, którzy spełniają kryteria remisji objawowej. W ww. badaniach po roku leczenia, w zależności od metodologii badań waha się on w granicach około 50-70%, a po dwóch latach sięgać może 55-80%. Wedle współczesnych standardów leczenia schizofrenii, leczenie podtrzymujące, które następuje po 6 miesiącach tzw. leczenia „ostrego” powinno trwać co najmniej 2 lata w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii i co najmniej kilka lat jeżeli mamy do czynienia z kolejnymi nawrotami choroby. Przerwanie leczenia zawsze wiąże się z wysokim ryzykiem nawrotu.</p>
Jaki odsetek pacjentów stosujących lek Xeplion będzie rozpoczynał terapię lekiem Trevicta?	<p>Biorąc pod uwagę, że będą to wyłącznie pacjenci, których stan kliniczny uległ znacznej stabilizacji w trakcie terapii PP1M oraz że zmiana na PP3M dotyczyć będzie wyłącznie pewnej wąskiej grupy pacjentów ze szczególnymi wskazaniami klinicznymi odsetek ten szacuję na 30-40% pacjentów otrzymujących Xeplion.</p>
Korzyści ze stosowania PP3M w porównaniu do PP1M	<p>Czas do wystąpienia nawrotu oceniany po zaprzestaniu stosowania PP3M jest znacząco dłuższy niż w przypadku zaprzestania terapii PP1M, co ma bardzo duże znaczenie biorąc pod uwagę, że leki te będą stosowane u pacjentów obciążonych znaczącym ryzykiem niezgłoszenia się na iniekcję i przerwania leczenia. Od momentu wykonania iniekcji, uwalnianie leku z miejsca podania w przypadku PP3M trwa nawet do 18 miesięcy, a w przypadku PP1M jedynie około 4 miesiące. Weiden i wsp. (2017) wykazali, że 50% pacjentów pozostawało w remisji po przerwaniu leczenia: doustnym paliperidonem, PP1M i PP3M, odpowiednio przez: 2, 6 i 13 miesięcy. Poza tym im mniejsza częstość iniekcji, tym większa szansa na utrzymanie w opiece, obejmującej szereg oddziaływań nefarmakologicznych pacjentów ze szczególnie negatywnym nastawieniem do LPP.</p>
Technologie lekowe stosowane po niepowodzeniu leczenia PP lub po nawrocie objawów po zaprzestaniu terapii PP	<p>Niepowodzenie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> w pierwszej kolejności aripiprazol/olanzapina w formie LAI, po uprzednim ustabilizowaniu stanu zdrowia na formie doustnej, jako dalszy rzut: typowe LPP w formie depot (mniej zalecane ze względu na gorszy profil tolerancji): dekanian flupentyksolu, dekanian zuklopanyksolu, haloperidol w postaci depot, alternatywa do rozważenia: klozapina doustnie – jeśli przyczyną braku współpracy i/lub nawrotów były lekooporne objawy schizofrenii. <p>Nawrót objawów schizofrenii po przerwaniu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku zaostrzenia: stabilizacja stanu psychicznego rysperydonem

Rodzaj technologii	dr hab. n. med. Marcin Siwek Kierownik Zakładu Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii
	<p>podawanym doustnie, następnie wprowadzenie PP1M, następnie zmiana na PP3M lub PP1M bez wcześniejszej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy są łagodne lub umiarkowane i wskazane jest podanie leku w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, następnie zmiana na PP3M po uzyskaniu pełnej stabilizacji na PP1M,</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli pacjent odstawił PP3M ze względu na działania niepożądane lub powrót do PP3M nie jest możliwy – aripiprazol/olanzapina w formie LAI po uprzednim ustabilizowaniu formą doustną, • jako dalszy rzut: typowe LPP w formie depot, • alternatywa do rozważenia: klozapina doustnie.
<p>Czy w przypadku pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów po zaprzestaniu terapii lekiem Trevicta istnieje możliwość powrotu do terapii tym lekiem?</p>	<p>Zdecydowanie tak. Jeżeli nawrót objawów nie wynika z utraty skuteczności danego leku, tylko z przerwania leczenia to – jeżeli przyczyną przerwania nie były uciążliwe dla pacjenta i niemożliwe do eliminacji działania niepożądane - lek ten powinien być w pierwszej kolejności rozważany jako farmakoterapia planowana u pacjenta. W przypadku leku Trevicta, jeżeli mamy do czynienia z ostrymi, nasilonymi objawami wytwórczymi, najpierw konieczna jest stabilizacja stanu psychicznego doustnym preparatem rysperydonu lub paliperidonu, a potem zamiana na PP1M, następnie zaś przejście na PP3M. U niektórych pacjentów, którzy reagowali wcześniej na stosowany doustnie paliperidon lub rysperydon, PP1M można zastosować bez wcześniejszej stabilizacji przy pomocy terapii doustnej, jeżeli objawy są łagodne lub umiarkowane i wskazane jest podawanie leku w postaci zaw. do wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu, potem możliwe jest zastosowanie PP3M zamiast PP1M.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.19), spośród leków neuroleptycznych o przedłużonym działaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu schizofrenii są:

- aripiprazol we wskazaniu: schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego,
- olanzapina we wskazaniu: schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego,
- paliperidon we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego,
- rysperydon we wskazaniu: schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Rysperydon i paliperidon refundowane są w ramach tej samej grupy limitowej 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu. Olanzapina i aripiprazol refundowane są w odrębnych grupach: olanzapina – 178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu, aripiprazol – 178.12, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Część produktów leczniczych zawierających ww. substancje dostępna jest za odpłatnością ryczałtową: olanzapina i rysperydon. Natomiast paliperidon i aripiprazol dostępne są bezpłatnie do limitu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące refundacji leków przeciwpsychotycznych do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę							
Aripiprazolum							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol.	05702157142200	1140,48	1197,50	1239,94	bezpłatny do limitu	0,00
Olanzapinum							
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.po 0,21 g (+1 fiol.roz.3 ml)	05909990686803	571,75	600,34	627,95	ryczałt	3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.po 0,3 g (+1 fiol.roz.3 ml)	05909990686827	822,14	863,25	897,33		3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.po 0,405 g (+1fiol.roz.3 ml)	05909990686834	1109,93	1165,43	1207,06		4,32
Paliperidonum							
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861194	1270,81	1334,35	1379,20	bezpłatny do limitu	0,03
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861200	1919,79	2015,78	2068,80		0,05
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861187	949,86	997,35	1034,40		0,02
Risperidonum							
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	05909991058227	288,90	303,35	319,26	ryczałt	7,37
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	05909991058128	433,35	455,02	478,89		3,20
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	05909991058029	577,80	606,69	634,36		3,20

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał palmitynian paliperydonu w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (produkt leczniczy Xeplion). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu

decyzyjnego (rozdział 5 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Palmitynian paliperidonu w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (produkt leczniczy Xeplion)</p>	<p><i>W wytycznych zagranicznych organizacji oraz polskich zaleceniach terapeutycznych w odniesieniu do leczenia podtrzymującego chorych na schizofrenię rekomenduje się szeroki wybór leków przeciwpsychotycznych. W warunkach polskich we wskazaniu schizofrenia wiele opcji terapeutycznych finansowanych jest ze środków publicznych. Należy jednak zauważyć, że w przypadku wyboru leczenia podtrzymującego zaleca się zastosowanie leku, który podawano choremu w trakcie zaostrzenia choroby i który wywołał odpowiedni efekt leczniczy. W takim przypadku rekomenduje się kontynuowanie danej terapii w okresie stabilizacji.</i></p> <p><i>W polskich wskazówkach dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu podawanych we wstrzyknięciach zwraca się uwagę na konieczność wcześniejszej stabilizacji chorego za pomocą tej samej substancji w postaci doustnej. Paliperidon podawany w postaci o przedłużonym działaniu stosuje się u chorych, którzy odpowiadają na leczenie paliperidonem lub rysperydonem (paliperidon stanowi aktywny metabolit rysperydonu). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trevicta jest on wskazany w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagających dostosowania dawki.</i></p>	<p>Wybór palmitynianu paliperidonu w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc jako komparatora zdaniem analityków Agencji jest zasadny. Argumentację wnioskodawcy należy uznać za wyczerpującą.</p> <p>Biorąc pod uwagę szczegółowe wskazanie rejestracyjne leku Trevicta (lek może być stosowany jedynie po ustabilizowaniu chorego z zastosowaniem paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, który z kolei może być stosowany u pacjentów ustabilizowanych na terapii paliperidonem lub rysperydonem), jedyną refundowaną obecnie technologią medyczną, która mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowany lek jest paliperidon we wstrzyknięciach co 1 miesiąc tj.: lek Xeplion. Pozostałe leki podawane we wstrzyknięciach o przedłużonym uwalnianiu, takie jak aripiprazol i olanzapina mogą być stosowane jedynie u pacjentów uprzednio leczonych tymi samymi lekami w ramach terapii doustnej. Rysperydon podawany we wstrzyknięciach również nie zostanie zastąpiony przez analizowaną technologię ze względu na fakt, iż nie jest on wymieniony w ChPL Xeplion jako terapia, która może być stosowana w ramach kontynuacji leczenia podtrzymującego palmitynianem paliperidonu we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.</p>

Komentarz Agencji:

W analizie klinicznej wnioskodawca jako komparator dodatkowy wymienił placebo. Jako uzasadnienie wskazano, iż *na podstawie ChPL Trevicta stwierdzono, iż istnieje badanie RCT porównujące PP3M z placebo i zdecydowano się je przedstawić w celu poszerzenia zakresu analizy oraz przedstawienia dostępnych dowodów dla skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.* Zdaniem analityków Agencji przedstawienie wyników porównania technologii wnioskowanej z placebo w sytuacji, gdy istnieją refundowane komparatory jest zbyteczne.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Trevicta podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego oraz kryteria ich wykluczenia. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS. Ponadto wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na schizofrenię \geq 18. r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i niewymagający dostosowania dawki.	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co miesiąc) obejmuje leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, <u>w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</u> Produkt leczniczy Trevicta miałby być stosowany jako lek refundowany po terapii produktem leczniczym Xeplion, w związku z czym niniejsza analiza powinna uwzględnić populację pacjentów, u których w chwili obecnej refundowany jest Xeplion tj.: pacjentów uporczywie niewspółpracujących, którzy uzyskali stabilizację podczas terapii palmitynianem paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. To ograniczenie populacji należałoby zawrzeć w kryteriach włączenia.
Interwencja	Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące (PP3M), zgodnie z ChPL Trevicta.	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 1 miesiąc (PP1M), zgodnie z ChPL Xeplion (komparator główny). Placebo (komparator dodatkowy). Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. 	Inne niż wymieniona.	Jako komparator wybrano produkt zawierający tę samą substancję czynną tj. palmitynian paliperydonu oraz placebo jako komparator dodatkowy. Uwagi do powyższych komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • przerwanie leczenia z powodu nieskuteczności terapii; • częstość występowania / czas do wystąpienia nawrotu choroby; • ocena objawów schizofrenii; • ocena funkcjonowania chorych; • compliance/adherence/persistence; • profil bezpieczeństwa. 	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.</p>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków. • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (uzupełniająca ocena skuteczności i bezpieczeństwa). • Publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków. • Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 20.09.2018 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library, Embase, a dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz opracowań wtórnych, w bazie Centre for Reviews and Dissemination. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł tematycznych dotyczących populacji docelowej (schizofrenia) oraz interwencji analizowanej (palmitynian paliperydonu), a w bazach Medline i Embase zastosowano zapytania odnoszące się do metodyki badań.

Ponadto w procesie wyszukiwania korzystano również z: rejestrów badań klinicznych National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register. W celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał także bazy EMA, ADRReports, FDA oraz URPL. Ponadto przeszukano także odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W opinii analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT. Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej oraz wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 30.01.2019 r. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych: Jann 2018, Brasso 2017, Gentile 2017, Mauri 2017, McDonagh 2017, Carpiello 2016, Lamb 2016, które spełniały kryterium włączenia dotyczące populacji i interwencji.

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne:

- Savitz 2016 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M vs PP1M (publikacja Savitz 2016), wyniki dotyczące nawrotu oraz remisji choroby zaczerpnięto z analizy post-hoc do badania Savitz 2016 (publikacja Savitz 2017 a); wyniki bezpieczeństwa uzupełniono o dane z publikacji EMA 2016, Kern-Sliwa 2018 i Chirila 2017;
- Berwaerts 2015 porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M vs PLC (publikacja Berwaerts 2015), analizę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki z publikacji EMA 2016 oraz Chirila 2017.

W celu uzupełnienia analizy danymi dotyczącymi stosowania się chorych otrzymujących PP3M do zaleceń terapeutycznych wnioskodawca włączył do analizy 3 retrospektywne badania obserwacyjne dotyczące pacjentów, którzy stosowali PP1M, a następnie zmienili terapię na PP3M:

- Der Sarkissian 2018,
- Emond 2018,
- Joshi 2017.

Ponadto w ramach uzupełniającej analizy skuteczności leków psychotropowych w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 2 publikacji – Tiihonen 2017 oraz Taipale 2017, które nie zostały przedstawione w niniejszej analizie, gdyż nie odpowiadały kryteriom włączenia do przeglądu systematycznego w zakresie interwencji (badania opisane w publikacjach obejmowały pacjentów leczonych PP1M). Wyniki powyższych badań zostały przedstawione w rozdziale 3.17 analizy klinicznej wnioskodawcy).

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono publikację Weiden 2017 dotyczącą oceny czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP3M oraz PP1M.

Do niniejszej analizy nie włączono badania Berwaerts 2015 ze względu na porównanie z PLC, które stanowi jedynie dodatkowy komparator w analizie. Wyniki powyższego badania zostały przedstawione w rozdziale 3.12 analizy klinicznej wnioskodawcy).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej zestawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do AKL: badania randomizowanego Savitz 2016 (PP1M vs PP3M) oraz badań obserwacyjnych dotyczących ocenianej interwencji: Der Sarkissian 2018, Emond 2018 oraz Joshi 2017.

Badanie Savitz 2016 składało się z 4 etapów: etapu skringowego trwającego 3 tygodnie (wash-out wcześniej stosowanych leków psychotropowych oraz ocena doustnej tolerancji na lek), etapu otwartego trwającego 17 tygodni (stabilizacja dawki poprzez stosowanie PP1M w zróżnicowanych dawkach), etapu zaślepionego obejmującego 48 tygodni (stosowanie PP1M lub PP3M) i etapu follow-up. W niniejszej analizie przedstawiano jedynie wyniki dla podwójnie zaślepionej fazy badania, w której porównano wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem.

W tabeli poniżej nie przedstawiono charakterystyki badania Weiden 2017, stanowiącego jedynie analizę post-hoc. Skrócona informacja o publikacji została zamieszczona pod tabelą.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do AKL wnioskodawcy znajduje się w Tabeli nr 2 na str. 31 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RCT			
Savitz 2016 <u>Źródło finansowania:</u>	Badanie randomizowane (randomizacja komputerowa 1:1 ze stratyfikacją), podwójnie zaślepione, wielośrodkowe (199	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana schizofrenia według kryteriów DSM-IV, 	<u>Skuteczność:</u> Pierwszorządowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych bez nawrotu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Janssen Scientific Affairs LLC</p>	<p>ośrodków), międzynarodowe (26 krajów).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> non-inferiority (warunek: dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla różnicy wartości wskaźników chorych bez nawrotów choroby między PP3M i PP1M przekracza 15%).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • etap skringowy: (wash-out oraz ocena doustnej tolerancji na lek): 3 tyg., • etap otwarty (stabilizacja dawki polegająca na stosowaniu PP1M w zróżnicowanych dawkach): 17 tyg., • etap zaślepiony: 48 tyg. <p><u>Interwencja:</u> PP3M – stała dawka leku 3,5 x większa niż dawka PP1M otrzymana w 9. tygodniu (odpowiednio 175, 263, 350 lub 525 mg) + PLC podawane w miesiącach, w których nie podawano PP3M.</p> <p><u>Komparator:</u> PP1M – stała, kontynuowana dawka leku z 9. tygodnia etapu otwartego (50, 75, 100 lub 150 mg.)</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> W uzasadnionych medycznie przypadkach możliwe było zastosowanie: wybranych leków przeciwdepresyjnych, lorazepamu lub innych krótkodziałających benzodiazepin, wybranych leków przeciwparkinsonowskich, beta-blokerów, zolpidemu, zaleplonu, zop klonu.</p> <p>Zarówno w etapie otwartym, jak i zaślepionym badania niedozwolone było jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>Dozwolone było uczestnictwo we wszelkich formach terapii psychospołecznych i edukacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18 – 70 lat, • PANSS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych): 70-120 (w czasie skringingu i na początku badania), • pogarszające się objawy schizofrenii, • pacjenci, którzy zaprzestali stosowania leków przeciwpsychotycznych (innych niż palmitynian paliperidonu) z powodu niewystarczającej skuteczności, bezpieczeństwa lub nietolerancji albo z powodu preferowania podawania leku w postaci iniekcji, • antykoncepcja. <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inne niż schizofrenia zdiagnozowane zaburzenia wg DSM-IV, • wysokie ryzyko zachowań samobójczych, • uzależnienie od substancji aktywnych w ciągu 6 miesięcy przed screeningiem w wywiadzie, • przymusowy pobyt w szpitalu psychiatrycznym w fazie screeningu, • występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, późnej dyskinezy, innej niestabilnej lub istotnej klinicznie lub neurologicznej choroby w wywiadzie, • otyłość olbrzymia (BMI >40 kg/m²), • choroba układowa, • upośledzenie umysłowe, • czynniki ryzyka wydłużonego odstępu QT, torsade de pointes lub nagłego zgonu, • nietolerancja, nadwrażliwość lub brak odpowiedzi na rysperydon lub paliperidon w wywiadzie, • stosowanie jakiegokolwiek długodziałającego leku przeciwpsychotycznego w postaci iniekcji w czasie 4 tygodni przed skringiem. <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT: <ul style="list-style-type: none"> ○ PP3M: 504 osób, ○ PP1M: 512 osób; • mITT: <ul style="list-style-type: none"> ○ PP3M: 483 osób, ○ PP1M: 512 osób; • PP: <ul style="list-style-type: none"> ○ PP3M: 458 osób, ○ PP1M: 490 osób. <p><u>Utrata pacjentów z badania</u> Z 1016 zrandomizowanych pacjentów utracono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łącznie: 174 (17,1%), 	<p>choroby* (na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania, w oparciu o analizę Kaplana-Meiera z 48 tygodni).</p> <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowa remisja choroby: spełnienie przez chorego kryteriów remisji Andreasena**, • funkcjonalna remisja choroby (określona według skali oceny funkcjonowania osobistego i społecznego – PSP), • ocena objawów schizofrenii: <ul style="list-style-type: none"> ○ skala PANSS, ○ zmodyfikowana skala PANSS, ○ skala CGI-S (ogółem), ○ skala PSP (ogółem i dla 4 domen). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • objawy pozapiramidowe, • myśli i zachowania samobójcze z wykorzystaniem skali oceny samobójstwa Columbia Suicide, • parametry laboratoryjne (w tym pomiar poziomów prolaktyny i poziomów glukozy), • pomiar parametrów życiowych, • pomiar masy ciała, • EKG, • ocena w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> PP3M: 82 (16,3%) z 504, PP1M: 92 (18,0%) z 512. 	
Badania obserwacyjne			
Der Sarkissian 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific Affairs LLC	Badanie retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, typu pre-post, wieloośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> 6 mies. przed i 6 mies. po podaniu PP3M (dane z rejestru VHA od września 2015 r. do kwietnia 2017 r.) <u>Interwencja:</u> PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410 mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; weterani wojenni; co najmniej 1 zastosowanie PP3M; zdiagnozowana schizofrenia (różne postaci) w dowolnym momencie w czasie 24 mies. przed rozpoczęciem badania; wpis do rejestru VHA; zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do PP3M). <u>Liczebność populacji:</u> 277	<ul style="list-style-type: none"> współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (MPR); odsetek dni, w których chory zażywał leki (PDC); stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (adherencja ogółem); stosowanie leków przeciwpysychotycznych (w ramach terapii wspomagającej); hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych.
Emond 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific Affairs LLC	Retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, typu pre-post; wieloośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> 12 mies. przed i 12 mies. po podaniu PP3M (wykorzystano dane z rejestru Medicaid od 01.01.2014 r. do 31.03.2017 r.) <u>Interwencja:</u> PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410 mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. stosowania PP3M; co najmniej 12 mies. stałego ubezpieczenia przed rozpoczęciem badania; co najmniej 2 wpisy w rejestrze dot. zdiagnozowanej schizofrenii (różne postaci), przy czym co najmniej 1 z nich powinien nastąpić w czasie 12 mies. okresu początkowego badania; zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do PP3M). <u>Liczebność populacji:</u> 578	<ul style="list-style-type: none"> współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (MPR); odsetek dni, w których chory zażywał leki (PDC); stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych (adherencja ogółem); hospitalizacje i wizyty w innych ośrodkach medycznych.
Joshi 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific Affairs	Badanie retrospektywne, kohortowe, obserwacyjne, jednoramienne, typu pre-post; wieloośrodkowe. <u>Okres obserwacji:</u> I etap: 12 mies. przed datą pierwszego zarejestrowanego podania PP3M; II etap: od podania PP3M do ostatniego wpisu w rejestrze dotyczącego danego chorego lub do daty odcięcia (30 września 2016 r.) (wykorzystano dane z rejestrów medycznych i farmaceutycznych od maja 2014 r. do września 2016 r.). <u>Interwencja:</u> PP3M (konwersja dawek z PP1M: z 78 do 273 mg, ze 117 do 410	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. stosowania PP3M; co najmniej 1 wpis w rejestrze dot. zdiagnozowanej schizofrenii (różne postaci), w dowolnym momencie badania; co najmniej 12 mies. nieprzerwanej aktywności klinicznej (wpisy w rejestrze); w przypadku podgrupy chorych, którzy odpowiednio zmienili terapię na PP3M: zmiana terapii na PP3M zgodnie z wytycznymi (tj. uprzednie stosowanie PP1M, stosowanie PP1M z przerwą nie dłuższą niż 45 dni w czasie 4 mies. przed rozpoczęciem badania, ta 	<ul style="list-style-type: none"> współczynnik ilustrujący stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (MPR); odsetek dni, w których chory zażywał leki (PDC); stosowanie leków przeciwpysychotycznych (w ramach terapii wspomagającej).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	mg, ze 156 do 546 mg, z 234 do 819 mg).	sama dawka PP1M w czasie dwóch ostatnich podań leku, odpowiednia konwersja dawki PP1M do PP3M). <u>Liczebność populacji: 1545</u>	

*Nawrót został zdefiniowany na podstawie definicji Csernansky'ego szczegółowo przedstawiono w Rozdziale 4.2.1.1 niniejszej analizy;

** kryteria Andreasena zostały omówione w Rozdziale 4.2.1.1 niniejszej analizy;

PP3M – palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące; PLC – placebo, CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego; PP1M – palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc; PANSS – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych; PSP – Skala Oceny Funkcjonowania Osobistego i Społecznego; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat), mITT – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified intention-to-treat), PP – populacja zgodna z protokołem badania (ang. per protocol)

Dodatkowo do analizy uzupełniającej włączono analizę post-hoc danych z trzech kohort chorych – Weiden 2017. Chorzy włączeni do analizy ukończyli otwarty etap stabilizacji w badaniach dla: paliperidonu (PP) stosowanego doustnie (Kramer 2007), PP1M (Hough 2010) lub PP3M (Berwaerts 2015), a następnie zostali przydzieleni do grupy PLC w fazie podwójnie zaślepionej tych badań. Punkty końcowe w analizie post-hoc stanowiły: czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po zaprzestaniu terapii PP oraz częstość występowania pierwszego nawrotu choroby. Do analizy włączono 101 pacjentów stosujących wcześniej PP3M i 203 pacjentów stosujących wcześniej PP1M.

Poniżej zamieszczono opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza/ współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
PANSS – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych	30-punktowa skala służąca do badania dwuwymiarowego modelu zespołu schizofrenicznego oparta na skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), z dodatkowymi pozycjami odnoszącymi się do objawów pozytywnych i negatywnych oraz objawów ogólnopsychiatrycznych. Za klinicznie istotną różnicę uznaje się wartość 15,3 pkt. lub 34% wartości wyniku początkowego. Istnieje zmodyfikowana wersja skali, umożliwiająca wielowymiarową ocenę chorego. Ocenę przeprowadza się na podstawie oceny 5 standaryzowanych czynników Mardera: objawy negatywne, objawy pozytywne, dezorganizacja myśli, niekontrolowana wrogość / pobudzenie, lęk / depresja.	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
SANS – Scale for Assessment Negative Symptoms	Skala do oceny objawów negatywnych składająca się z 4 grup objawów: spływanie / zblednięcie afektywne, alogia, anhedonia / nieuspołecznienie (asocjalność) oraz zaburzenia uwagi.	Wyższy wynik oznacza silniejsze objawy choroby.
SAPS – Scale for Assessment Positive Symptoms	Skala do oceny objawów pozytywnych składająca się z 4 grup objawów: omamy, urojenia, zachowania dziwaczne, pozytywne zaburzenia myślenia.	Wyższy wynik oznacza silniejsze objawy choroby.
CGI – Clinical Global Impression	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego składająca się z 2 pozycji ocenianych przez badającego: nasilenie objawów oraz stopień poprawy. Wartość minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla skali CGI-S określono na 1 punkt. Stopień nasilenia oraz aktualny stan chorego względem stanu przed rozpoczęciem leczenia oceniane są w 7-punktowej skali.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby.
PSP – Personal and Social Performance Scale	Skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego to 100-punktowa skala oceniająca czynności chorego w 4 głównych obszarach: zajęcia użyteczne społecznie (np. praca), relacje osobiste i społeczne, dbanie o siebie, zachowania zakłócające i agresywne. Stopień nasilenia oceniany jest jako: brak trudności, łagodne trudności, obecność nieznacznych trudności, znaczne trudności, ciężki, bardzo ciężki. Wartość minimalnej różnicy istotnej klinicznie dla skali PSP w odniesieniu do chorych na schizofrenię wynosi 10 punktów.	Wyższa punktacja świadczy o lepszym funkcjonowaniu chorego.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego badania Savitz 2016 wg Cochrane Collaboration. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Savitz 2016
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w wymienionych w tabeli obszarach.

Oceny jakości przeglądów systematycznych dokonano w skali AMSTAR 2. Jakość 6 z 7 przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy: Jann 2018, Brasso 2017, Gentile 2017, Mauri 2017, Carpinello 2016 oraz Lamb 2016 została oceniona jako bardzo niska. Przegląd McDonagh 2017 został oceniony jako przegląd o wysokiej jakości.

Włączone badania obserwacyjne oceniono w skali NICE. Badanie Der Sarkissian 2018 oceniono na 6/8 pkt. w skali NICE, nie przyznając punktów ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno oraz ze względu na fakt, że wyniki nie zostały przedstawione w podziale na podgrupy. Badania Emond 2018 oraz Joshi 2017 oceniono na 7/9 pkt. z powodu braku stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno.

Badanie Weiden 2017 stanowiło analizę post-hoc, w związku z czym jego ocena nie była możliwa.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 195 AKL wnioskodawcy):

- W przeciwieństwie do rzeczywistej praktyki klinicznej chorzy uczestniczący w badaniu Savitz 2016 mieli tylko 2 możliwości dostosowania dawek PP3M. Natomiast zgodnie z ChPL Trevicta dostosowanie dawek PP3M można przeprowadzać co 3 miesiące w oparciu o indywidualną odpowiedź chorego w zakresie 4 dawek: 175 mg, 263 mg, 350 mg oraz 525 mg – mając jednak na uwadze długość okresu obserwacji należy wnioskować, że w czasie jego trwania dostosowanie dawki możliwe byłoby maksymalnie 3 razy, dopuszczenie 2 zmian nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 195 AKL wnioskodawcy):

- Część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie publikacji Savitz 2017a, stanowiącej analizę post-hoc do badania Savitz 2016, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na cenne uzupełnienie danych zawartych w głównej publikacji;
- Część wyników została odczytana z wykresów, co stanowi ograniczenie metodologiczne w niniejszej analizie. Wyniki odczytane z wykresu dotyczyły remisji funkcjonalnej według skali PSP oraz remisji objawowej według skali PANSS w 48. tygodniu badania Savitz 2016 (analiza post-hoc Savitz 2017a);
- W badaniu Savitz 2016 w odniesieniu do danych ciągłych podawano wyniki autorów publikacji. W przypadku braku takich wyników wykonywano własne obliczenia. Obliczenia te wykonano w odniesieniu do oceny nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia, zmiany masy ciała względem wartości początkowych;
- W raporcie wykorzystano badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (publikacje Tiuhonen 2017 i Taipale 2017), w którym interwencję stanowił PP1M. Zdecydowano się przedstawić niniejsze publikacje, ponieważ stanowią one cenne uzupełnienie głównej analizy. Dodatkowo wykazano, że PP3M cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak PP1M (przyp. analityka – badanie nie zostało przedstawione w niniejszym opracowaniu ze względu na fakt, iż nie spełniało w pełni kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego – w badaniu nie oceniano palmitynianu paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące);
- W raporcie przedstawiono również badanie Weiden 2017, stanowiące analizy post-hoc przeprowadzone na podstawie danych z 3 podobnie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych badań randomizowanych. Ze względu na ograniczenia metodologiczne, wyniki z tej publikacji należy traktować z ostrożnością.

Zdecydowano się je przedstawić, ponieważ opisuje ono niezwykle istotny w analizie ocenianego problemu zdrowotnego punkt końcowy, jakim jest czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu stosowania PP3M oraz PP1M.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu Savitz 2016 przyjmowano m.in. PP1M w dawce 50 mg, który nie jest refundowany w Polsce, oraz odpowiadającą mu dawkę PP3M – 175 mg, która nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. Wyniki badania dotyczą tym samym większej liczby prezentacji leku, a sposób przedstawienia wyników w badaniu nie pozwala na ocenę skuteczności poszczególnych dawek stosowanych w badaniu.
- Produkt leczniczy Trevicta w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby refundowany zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Produktem leczniczym zawierającym palmitynian paliperydonu we wstrzyknięciach co 1 miesiąc refundowanym w Polsce jest Xeplion. Wskazanie refundacyjne ww. produktu leczniczego obejmuje 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. W kryteriach włączenia do badań nie zawarto warunku dotyczącego udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Populacja w badaniach jest zatem szersza od analizowanej w niniejszej AWA.
- Zgodnie z kryteriami włączenia do badania Savitz 2016 populacja obejmowała pacjentów, którzy zaprzestali stosowania leków przeciwpsychotycznych (innych niż palmitynian paliperydonu) z powodu niewystarczającej skuteczności, bezpieczeństwa lub nietolerancji albo z powodu preferowania podawania leku w postaci iniekcji. Populacja wnioskowana w niniejszej analizie nie obejmuje pacjentów, którzy preferują podawanie leku w postaci iniekcji, a pacjentów uporczywie niewspółpracujących.
- W badaniu Der Sarkissian 2018 populację w 92,8% stanowili mężczyźni, co nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki badania Savitz 2016 dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu (wyniki analizy końcowej) tj.: dla zmian obserwowanych na końcu 48-tygodniowego etapu zaślepienia badania względem wartości z początku tego etapu oraz dla zmian obserwowanych przez ostatnie 26 tyg. przed zakończeniem badania. Przedstawiono wyniki dla populacji per protocol oraz mITT zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas etapu zaślepienia badania i u których nie wystąpiły błędy związane z dostarczeniem leku przez producenta.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Savitz (PP1M vs PP3M)

Przeżycie

W badaniu Savitz 2016 nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów. Informacje na temat liczby zgonów przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

Jakość życia

W badaniu Savitz 2016 nie oceniano jakości życia pacjentów.

Klinicznie istotne punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

- Nawrót choroby
 - Odsetek chorych bez nawrotu choroby

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Savitz 2016 był odsetek chorych bez nawrotu choroby (raportowany na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepienia etapu badania, w oparciu o analizę Kaplana-

Meiera). Jako nawrót choroby rozumiano wystąpienie przynajmniej jednego z wymienionych zdarzeń (zgodnie z definicją Csernansky'ego):

- hospitalizacja ze względu na objawy schizofrenii (mimowolna lub dobrowolna);
- 25% wzrost całkowitego wyniku PANSS od czasu randomizacji przez 2 kolejne oceny w odstępie od 3 do 7 dni dla pacjentów, którzy uzyskali wynik > 40 w randomizacji lub wzrost o 10 punktów u pacjentów, którzy uzyskali wynik ≤ 40 podczas randomizacji;
- wzrost w różnych obszarach PANSS: P1 (urojenia), P2 (dezorganizacja pojęciowa), P3 (zachowania omamowe), P6 (podejrzliwość), P7 (wrogość) lub G8 (brak współpracy) przez 2 kolejne oceny w odstępie od 3 do 7 dni;
- klinicznie znaczące, umyślne samookaleczenia lub wynikające z tego gwałtowne zachowanie samobójcze, zranienie lub znaczne uszkodzenie;
- myśli samobójcze lub mordercze i agresywne zachowanie.

Różnica między grupami spełniająca warunek non-inferiority została określona przez dolną granicę 95% CI: -15%, w oparciu o literaturę (Leucht et al., 2003; Hough et al., 2010; Kramer et al., 2010) i rekomendacje kliniczne.

W badaniu Savitz 2016 różnica pomiędzy grupą pacjentów stosujących PP3M i PP1M w zakresie braku nawrotu choroby dla populacji PP (per protocol) wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%) spełniając warunek non-inferiority. PP3M jest zatem nie mniej skuteczny od PP1M. Podobne wyniki uzyskano w analizie post-hoc dla populacji mITT.

Tabela 16. Odsetek chorych bez nawrotu choroby oszacowany metodą Kaplana-Meiera na podstawie badania Savitz 2016

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PP3M		PP1M		Różnica % (95% CI)	p
		%	N	%	N		
Odsetek chorych bez nawrotu (PP)	48 tyg.	91,2	458	90	490	1,2 (-2,7; 5,1)	no
Odsetek chorych bez nawrotu (mITT)	48 tyg.	bd	483	bd	512	1,5 (2,3; 5,3)	

bd – brak danych, no – niemożliwe do obliczenia

o Częstość występowania nawrotu choroby

W obu porównywanych grupach w populacji per protocol odnotowano podobny odsetek chorych z nawrotem choroby – 8,1% w grupie stosującej PP3M i 9,2% w grupie przyjmującej PP1M. Różnica nie była IS. Wskazany w badaniu wskaźnik HR (95% CI) nawrotu choroby u chorych przechodzących z PP1M na PP3M względem ryzyka u chorych pozostających na terapii PP1M wyniósł 0,87 (0,56; 1,34). W oszacowaniach zastosowano model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Wyniki dla populacji mITT były spójne z ww. wynikami. Powyższe wyniki wskazują, że zmiana terapii z PP1M na PP3M nie zwiększa ryzyka nawrotu choroby.

Mediana czasu do nawrotu nie była możliwa do oszacowania ze względu na niewystarczającą liczbę badanych, u których nastąpił nawrót.

Najczęstszymi przyczynami nawrotu choroby były: wzrost ≥ 25% w ogólnym wyniku PANSS i hospitalizacje psychiatryczne (danych nie przedstawiono w tabeli, szczegóły przedstawiono na stronach 74-75 analizy wnioskodawcy).

Tabela 17. Częstość występowania nawrotu choroby na podstawie badania Savitz 2016

Punkt końcowy	OBS	PP3M		PP1M		OR (95% CI)^	p*	RD (95% CI)^	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Chorzy z nawrotem (PP)	48 tyg.	37 (8,1)	458	45 (9,2)	490	0,87 (0,55; 1,37)	0,546	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,544
Chorzy z nawrotem (mITT)	48 tyg.	38 (7,9)	483	47 (9,2)	512	0,84 (0,54; 1,32)	0,460	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,458

*obliczone przez analityków Agencji; ^obliczone przez wnioskodawcę, OBS – okres obserwacji

- Remisja choroby
 - Remisja objawowa choroby

Remisja objawowa choroby została zdefiniowana jako spełnienie przez chorego kryteriów remisji Andreasena, tj. uzyskanie wyniku ≤ 3 punktów w następujących domenach skali PANSS:

- P1 (urojenia),
- P2 (dezorganizacja pojęciowa),
- P3 (zachowania omamowe),
- N1 (zblednięcie afektywne),
- N4 (społeczne wycofanie się),
- N6 (brak spontaniczności / płynności w rozmowie),
- G5 (manieryzmy i zastyganie),
- G9 (niezwykłe treści myślenia).

Uzyskanie remisji objawowej oznaczało spełnienie kryteriów Andreasena podczas wszystkich ocen w czasie ostatnich 6 mies. (26 tyg.) etapu zaślepionego, z dopuszczalnym jednym odchyleniem wyniku. Wyniki zbierano co 4 tyg.

U większości badanych w obu porównywanych grupach PP3M i PP1M odnotowano 6-miesięczną remisję objawową wg skali PANSS (dane odnoszą się do wyników dopuszczających 1 odstępstwo). Odsetek ten wynosił odpowiednio 58,4% i 59,2%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku niedopuszczenia żadnego odchylenia wyniku (odstępstwa). Szczegóły przedstawiono w **Tabela 18**.

- Remisja funkcjonalna choroby

Remisję funkcjonalną określano na podstawie skali PSP (ang. Personal and Social Performance) i definiowano jako uzyskanie wyniku >70 punktów w czasie ostatnich 6 miesięcy etapu zaślepionego badania, bez odchylenia. Wyniki zbierano co 12 tyg., w tym na początku etapu zaślepionego badania i na końcu badania.

U części badanych odnotowano 6-miesięczną remisję funkcjonalną wg. skali PSP. Odsetek ten wynosił odpowiednio 27,3% dla PP3M i 30,1% dla PP1M. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Podobne wyniki obserwowano podczas całego 48-tygodniowego etapu zaślepionego badania.

W analizie poddano ocenie także remisję funkcjonalną oraz objawową łącznie –nie wykazano IS różnic między grupami dla obu analizowanych okresów obserwacji.

Tabela 18. Częstość występowania remisji choroby na podstawie badania Savitz 2016 dla populacji mITT

Punkt końcowy	publikacja	OBS	PP3M		PP1M		OR (95% CI) [^]	p*	RD (95% CI) [^]	p*
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja objawowa według skali PANSS**	Savitz 2016	26 tyg. [#]	282 (58,4)	483	303 (59,2)	512	0,97 (0,75; 1,25)	0,799	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,799
Remisja objawowa według skali PANSS ^{^^}	Savitz 2017a	26 tyg. [#]	243 (50,3)	483	260 (50,8)	512 ^{**}	0,98 (0,77; 1,26)	0,882	-0,00 (-0,07; 0,06)	0,882
Remisja funkcjonalna według skali PSP		26 tyg. [#]	132 (27,3)	483	154 (30,1)	512	0,87 (0,66; 1,15)	0,338	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,338
		48 tydz.	207 (42,9) ^{##}	483	226 (44,1) ^{##}	512	0,95 (0,74; 1,22)	0,683	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,683
Remisja objawowa według skali PANSS oraz funkcjonalna według skali PSP ogółem		26 tyg. [#]	121 (25,1)	483	136 (26,6)	512	0,92 (0,70; 1,23)	0,586	-0,02 (-0,07; 0,04)	0,586
		48 tydz.	200 (41,4) ^{##}	483	217 (42,4) ^{##}	512	0,96 (0,75; 1,24)	0,755	-0,01 (-0,07; 0,05)	0,755

Punkt końcowy	publikacja	OBS	PP3M		PP1M		OR (95% CI) [^]	p [*]	RD (95% CI) [^]	p [*]
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja objawowa według skali PANSS (utrzymująca się remisja) ^{***}		48 tydz.	153 (92,7) ^{##}	165	165 (95,4) ^{##}	173	0,62 (0,25; 1,55)	0,306	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,304

*obliczone przez analityków Agencji; [^]obliczone przez wnioskodawcę, zgodne z obliczeniami analityków Agencji #ostatnie 26 tyg. przed zakończeniem badania; **dozwolone jedno odstępstwo w wyniku dotyczącym kryterium Andreasena; ^{^^}niedozwolone odstępstwo; ^{^^w}w publikacji Savitz 2017a podano, iż dane dotyczą wyników, w których dozwolone było jedno odstępstwo, ale różnica w wynikach między publikacją Savitz 2016 oraz Savitz 2017a wskazuje, iż najprawdopodobniej w publikacji Savitz 2017a zastosowano definicję niepozwalającą na żadne odstępstwo; ^{##}dane odczytane z wykresu przez wnioskodawcę; ^{***}dane przedstawione w tabeli oznaczają liczbę chorych, u których utrzymała się remisja choroby (n) w przeliczeniu na liczbę chorych, u których stwierdzono remisję choroby na początku etapu zaślepienia badania, ocenianych podczas kolejnych wizyt w badaniu (N)

- Objawy schizofrenii

W badaniu Savitz 2016 odnotowano podobną poprawę wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych dla grupy PP3M oraz PP1M. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki ogółem dla skal: PANSS, skali CGI-S oraz PSP. Wyniki dla poszczególnych podskal i zmodyfikowanej skali PANSS przedstawiono w Tabeli nr 17 AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Zmiana wyniku dotyczącego oceny objawów schizofrenii względem wartości początkowych na podstawie publikacji Savitz 2016 dla populacji mITT

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PP3M		PP1M		LSMD* (95% CI)	p
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
PANSS – wynik ogółem	48 tyg.	-3,5 (12,50)	481	-4,3 (11,78)	503	0,9 (-0,61; 2,34)	bd
CGI-S – wynik ogółem		-0,1 (0,84)	481	-0,1 (0,75)	504	0,0 (-0,5; 0,13)	bd
PSP – wynik ogółem		1,3 (10,22)	474	1,9 (9,21)	495	-0,5 (-1,73; 0,64)	bd

*różnica między grupami obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów, PANSS – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych, CGI-S – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego, PSP - Skala Oceny Funkcjonowania Osobistego i Społecznego

- Odpowiedź kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki odnoszące się do występowania zmiany procentowej wyniku w skali PANSS. Zmiany wyniku ogółem w skali PANSS o mniej niż lub o co najmniej 20%, 30% i 40% odnotowano u podobnego odsetka osób w obu porównywanych grupach. Różnice w odsetkach między grupami nie były istotne statystycznie. Przez wystąpienie odpowiedzi klinicznej rozumiano co najmniej 20%-ową redukcję wyniku w skali PANSS w momencie zakończenia podwójnie zaślepienia etapu badania w stosunku do wartości baseline. Szczegółowe wyniki dla zmian procentowych przedstawiono w Tabeli nr 18 AKL wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do odpowiedzi klinicznej.

Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi klinicznej – zmiany wyniku w skali PANSS o \geq 20% na podstawie publikacji Savitz 2016 dla populacji mITT

Punkt końcowy	OBS	PP3M		PP1M		OR (95% CI) [^]	p [*]	RD (95% CI) [^]	p [*]
		n (%)	N	n (%)	N				
Zmiana wyniku w skali PANSS ogółem o \geq 20%	48 tyg.	241 (50,1)	481	237 (47,3)	501	1,12 (0,87; 1,44)	0,38	0,03 (-0,03; 0,09)	0,38

*obliczone przez analityków Agencji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również częstości występowania odpowiedzi w skali PSP. Wykazano, że u podobnego odsetka badanych w grupie PP3M oraz PP1M występowała umiarkowana (z zakresu od >30 do ≤ 70 punktów) i dobra odpowiedź (oraz >70 punktów) – różnica między grupami nie była IS. Analiza poszczególnych kategorii odpowiedzi dla domen skali PSP nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami (wyniki nieprzedstawione w formie tabeli w AWA). Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli nr 19 AKL wnioskodawcy.

Analiza uzupełniająca

- Badania Der Sarkissian 2018, Emond 2018 oraz Joshi 2017

Analiza uzupełniająca przeprowadzona przez wnioskodawcę dotyczyła stosowania się chorych leczonych PP3M do zaleceń terapeutycznych. Dane wykorzystane w analizie pochodziły z retrospektywnych badań: Der Sarkissian 2018, Emond 2018 i Joshi 2017, które obejmowały różne okresy obserwacji (12 mies. – 24 mies.). Wyniki dotyczyły chorych stosujących PP1M, a następnie PP3M.

Stosowanie się do zaleceń lekarskich mierzono za pomocą:

- MPR – współczynnika ilustrującego stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (średnia wartość, częstość MPR ≥ 80),
- PDC – odsetka dni, w których chory zażywał leki (średnia wartość, częstość PDC ≥ 80),
- adherencji.

Nie wykazano IS różnic dla ww. punktów końcowych. Wnioskodawca wskazał jednak, że w badaniu Joshi 2017 wskaźnik PDC $\geq 0,80$ osiągnięto u 81,7% chorych stosujących PP3M i u 37,0% chorych stosujących PP1M. Ze względu jednak na różną długość okresów obserwacji (ok. 5,7 miesiąca w grupie badanej i ≥ 12 miesięcy w grupie kontrolnej) zdecydowano się nie obliczać różnicy między grupami.

Podczas stosowania terapii PP3M przyjmowano także leki towarzyszące. Do najczęściej stosowanych należały: antydepresanty, leki przeciwłękowe, stabilizatory nastroju oraz atypowe doustne leki przeciwpsychotyczne. W badaniu Der Sarkissian 2018 oraz Joshi 2017 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami stosowanymi podczas terapii PP3M oraz PP1M.

Ponadto w badaniu Der Sarkissian 2018:

- wykazano IS różnice między grupami na korzyść PP3M vs PP1M w zakresie:
 - częstości występowania PDC $\geq 0,80$ dla długodziałającego palmitynianu paliperydonu w formie iniekcji (84,3% vs 75,1%),
 - średniej wartości wskaźnika PDC dla leków przeciwpsychotycznych ogółem (0,97 vs 0,90),
 - średniej wartości wskaźnika PDC dla długodziałającego PP w formie iniekcji (0,94 vs 0,85),
- nie wykazano IS różnic między grupami PP3M vs PP1M w zakresie:
 - częstości PDC $\geq 0,80$ dla leków przeciwpsychotycznych ogółem.

W badaniu Der Sarkissian 2018 oceniano także częstość hospitalizacji i wizyt w innych ośrodkach medycznych (PP3M vs PP1M), a w ww. badaniu oraz badaniu Emond 2018 oceniano średni czas trwania hospitalizacji i pobytu w innych ośrodkach medycznych (PP3M vs PP1M). W badaniach wykazano:

- IS różnice między grupami na korzyść PP3M vs PP1M w zakresie:
 - częstości pobytu ogółem w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym,
 - czasu trwania hospitalizacji ogółem,
 - czasu trwania pobytu chorych ogółem w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym,
 - liczby wizyt ambulatoryjnych chorego,
 - liczby wizyt na oddziale ratunkowym,
 - liczby wizyt w innym ośrodku opieki ambulatoryjnej,
- IS różnice między grupami na niekorzyść PP3M vs PP1M w zakresie:
 - czasu trwania pobytu chorego w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym,
- nie wykazano IS różnic między grupami PP3M vs PP1M w zakresie:
 - częstości hospitalizacji ogółem,
 - częstości hospitalizacji powyżej doby,
 - częstości pobytu w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym powyżej doby,
 - częstości pobytu ambulatoryjnego,
 - częstości pobytu na oddziale ratunkowym,
 - częstości pobytu w ośrodku intensywnej opieki nad zdrowiem psychicznym,
 - częstości pobytu w innym ośrodku opieki ambulatoryjnej,
 - czasu trwania hospitalizacji chorego,
 - liczby wizyt chorego w ośrodku intensywnej opieki nad zdrowiem psychicznym.

Ponadto w zakresie liczby na miesiąc: hospitalizacji, wizyt w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym, wizyt 1-dniowych w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym, wizyt ambulatoryjnych, wizyt na oddziale ratunkowym, wizyt w innych ośrodkach opieki ambulatoryjnej oraz liczby dni opieki domowej podawanych w publikacji Emond 2018 ze względu na brak danych dotyczących SD niemożliwe było zweryfikowanie wyników dotyczących różnic między grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Rozdziale 3.16 AKL wnioskodawcy.

- Badanie Weiden 2017

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono również wyniki analizy post-hoc zawarte w publikacji Weiden 2017. Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii palimitynianem paliperydonu stanowił główny punkt końcowy. W badaniu odnotowano IS różnicę między grupami pacjentów, którzy przegrali leczenie PP3M i PP1M na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie czasu do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii. Należy mieć na uwadze, że dłuższe utrzymywanie się efektu leczenia w przypadku PP3M może wynikać z właściwości farmakokinetycznych – dłuższego uwalniania i utrzymywania się substancji czynnej w organizmie przy 3,5 krotnie wyższej podanej jednorazowo dawce w przypadku produktu leczniczego Trevicta w porównaniu do produktu leczniczego Xeplion, a nie z większej skuteczności leku.

Tabela 21. Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby na podstawie publikacji Weiden 2017

Punkt końcowy	Okres obserwacji	PP3M		PP1M		HR (95% CI)	p*
		Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Pierwszy nawrót choroby	PP3M: 479 dni PP1M: 200 dni	395 (274; n/o)	145	172 (134; 222)	203	0,480 (0,334; 0,691)	p<0,0001

*wartość wskazana w badaniu

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa stosowania PP3M vs PP1M dokonano w oparciu o publikacje Savitz 2016, Kern-Sliwa 2018, Chirila 2017 oraz dane z publikacji EMA 2016.

Zgony

Podczas 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania zgony odnotowano u 0,2% osób w grupie chorych stosujących PP3M i u 0,6% osób w grupie pacjentów stosujących PP1M. Różnica między grupami nie osiągnęła IS.

Różnic nie odnotowano również w zakresie zgonów z powodu próby samobójczej oraz w ocenie częstości występowania nagłego zgonu.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa PP3M vs PP1M – częstość występowania zgonów

Punkt końcowy	Publikacja	PP3M		PP1M		OR (95% CI)^	p*	RD (95% CI)^	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu ogółem	Savitz 2016	1 (0,2)	504	3 (0,6)	512	0,34 (0,03; 3,25)	0,347	-0,004 (-0,01; 0,004)	0,322
Zgon z powodu próby samobójczej	Savitz 2016 (EMA 2016)	0 (0,0)	504	1 (0,2)	512	0,14 (0,003; 6,93)^	0,321^	0,00 (-0,002; 0,004)	0,480
Nagły zgon	Savitz 2016 (EMA 2016)	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no

*obliczenia analityków Agencji; ^obliczenia wnioskodawcy, ^^ obliczenia wnioskodawcy z zastosowaniem metody Peto, no – niemożliwe do oszacowania

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, tj. u 41,7% chorych z grupy PP3M oraz 40,8% chorych z grupy PP1M. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwe związanych z badanym lekiem na podstawie badania Savitz 2016

Punkt końcowy	Publikacja	PP3M		PP1M		OR (95% CI)^	p*	RD (95% CI)^	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem	Savitz 2016	210 (41,7)	504	209 (40,8)	512	1,04 (0,81; 1,33)	0,784	0,01 (-0,05; 0,07)	0,784

*obliczenia Agencji;

^obliczenia wnioskodawcy

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach, a różnice między grupami nie były IS. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z wydłużeniem odstępu QT, częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, prolaktyną, zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania Savitz 2016

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	PP3M		PP1M		OR (95% CI)^	p*	RD (95% CI)^	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	Savitz 2016	26 (5,2)	504	37 (7,2)	512	0,70 (0,42; 1,17)	0,174	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,171
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem		15 (3,0)	504	13 (2,5)	512	1,18 (0,55; 2,50)	0,671	0,004 (-0,02; 0,02)	0,671
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z wydłużeniem odstępu QT	Savitz 2016 (EMA 2016)	0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym		0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z prolaktyną		0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze zwiększeniem masy ciała		0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia		0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no
		0 (0,0)	504	0 (0,0)	512	no	no	0,00 (-0,004; 0,004)	no

*obliczone przez analityków Agencji; ^obliczenia wnioskodawcy, no – niemożliwe do oszacowania

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano u ok. 68% chorych z grupy PP3M oraz ok. 66% chorych z grupy PP1M, a różnica między grupami nie była IS.

W przypadku wydłużenia odstępu QTcF ≤ 30 ms odnotowano IS różnicę między grupami na korzyść wnioskowanej interwencji. IS różnicę na niekorzyść interwencji odnotowano natomiast w zakresie zmniejszenia

masy ciała $\geq 7\%$, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia potencjalnie związanych z prolaktyną u mężczyzn, sztywności mięśni oraz wydłużenia odstępu QTcF (odcinek QTc obliczany za pomocą formuły Friderica) oraz QTcLD (odcinek QTc skorygowany liniowo) $>30-60$ ms.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dla zdarzeń niepożądanych obserwowanych u co najmniej 5% pacjentów w jednej z badanych grup. Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia przedstawiono w Tabeli nr 30 AKL wnioskodawcy.

Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania Savitz 2016

Punkt końcowy	Publikacja	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	p*	RD (95% CI)	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia									
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem	Savitz 2016	342 (67,9)	504	340 (66,4)	512	1,07 (0,82; 1,39)	0,623	0,01 (-0,04; 0,07)	0,622
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	82 (16,3)	504	81 (15,8)	512	1,03 (0,74; 1,45)	0,845	0,005 (-0,04; 0,05)	0,845
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Savitz 2016	36 (7,1)	504	33 (6,4)	512	1,12 (0,68; 1,82)	0,659	0,01 (-0,02; 0,04)	0,659
Zaburzenia psychiczne									
Zaburzenia psychiczne ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	89 (17,7)	504	85 (16,6)	512	1,08 (0,78; 1,49)	0,655	0,01 (-0,04; 0,06)	0,655
Lęk	Savitz 2016	27 (5,4)	504	24 (4,7)	512	1,15 (0,65; 2,02)	0,625	0,01 (-0,02; 0,03)	0,625
Zaburzenia układu nerwowego									
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	66 (13,1)	504	67 (13,1)	512	1,00 (0,70; 1,44)	0,996	0,0001 (-0,04; 0,04)	0,996
Ból głowy	Savitz 2016	18 (3,6)	504	26 (5,1)	512	0,69 (0,37; 1,28)	0,24	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,237
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	51 (10,1)	504	35 (6,8)	512	1,53 (0,98; 2,40)	0,062	0,03 (-0,001; 0,07)	0,060
Badania diagnostyczne									
Zaburzenia w wynkach badań diagnostycznych ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	143 (28,4)	504	152 (29,7)	512	0,94 (0,72; 1,23)	0,644	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,644
Wydłużenie odstępu QTcF ≤ 30 ms	Savitz 2016	435 (88,1)	494	464 (93,9)	494	0,48 (0,30; 0,75)	0,002	-0,06 (-0,09; -0,02)	0,001
Wydłużenie odstępu QTcF $>30-60$ ms		58 (11,7)	494	29 (5,9)	494	2,13 (1,34; 3,39)	0,001	0,06 (0,02; 0,09)	0,001
Maksymalne wydłużenie odstępu QTcLD $>30-60$ ms względem średniej wartości przed przyjęciem dawki leku		49 (9,9)	494 [#]	29 (5,9)	494 [#]	1,77 (1,10; 2,85)	0,02	0,04 (0,01; 0,07)	0,018
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zaistniałe w trakcie leczenia									
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Zwiększenie masy ciała	Savitz 2016	105 (20,8)	504	109 (21,3)	512	0,97 (0,72; 1,32)	0,859	-0,005 (-0,05; 0,05)	0,859

Punkt końcowy	Publikacja	PP3M		PP1M		OR (95% CI)	p*	RD (95% CI)	p*
		n (%)	N	n (%)	N				
Zwiększenie masy ciała $\geq 7\%^{\wedge}$		136 (27,0)	504	150 (29,3)	512	0,89 (0,68; 1,17)	0,413	-0,02 (-0,08; 0,03)	0,413
Zwiększenie masy ciała $\geq 7\%$		75 (15,2)	494	81 (16,4)	493	0,91 (0,65; 1,28)	0,591	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,591
Zmniejszenie masy ciała $\geq 7\%$		37 (7,5)	494	21 (4,3)	493	1,82 (1,05; 3,16)	0,033	0,03 (0,003; 0,06)	0,031
Zaburzenia układu nerwowego									
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z objawami pozapiramidowymi ogółem	Savitz 2016	42 (8,3)	504	38 (7,4)	512	1,13 (0,72; 1,79)	0,59	0,01 (-0,02; 0,04)	0,590
Zaburzenia naczyniowe									
Niedociśnienie ortostatyczne	Savitz 2016 (EMA 2016)	29 (5,8)	504	37 (7,2)	512	0,78 (0,47; 1,30)	0,342	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,340
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u kobiet	Savitz 2016 (EMA 2016)	16 (6,5)	246	13 (5,6)	231	1,17 (0,55; 2,48)	0,689	0,01 (-0,03; 0,05)	0,688
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane ze stanem w miejscu wstrzyknięcia ogółem	Savitz 2016 (EMA 2016)	40 (7,9)	504	30 (5,9)	512	1,39 (0,85; 2,26)	0,193	0,02 (-0,01; 0,05)	0,191
Brak stwardnienia w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania	Savitz 2016	484 (96,6)	501	488 (97,0)	503	0,88 (0,43; 1,77)	0,711	-0,004 (-0,03; 0,02)	0,711
Brak zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania		498 (99,4)	501	498 (99,0)	503	1,67 (0,40; 7,01)	0,486	0,004 (-0,01; 0,01)	0,481
Brak obrzęku w miejscu wstrzyknięcia na końcu etapu zaślepionego badania		500 (99,8)	501	502 (99,8)	503	1,00 (0,06; 15,97)	0,998	0,00 (-0,01; 0,01)	0,998
Badania diagnostyczne									
Wysokie stężenie prolaktyny u mężczyzn	Savitz 2016	99 (38,7)	256	119 (44,6)	267	0,78 (0,55; 1,11)	0,172	-0,06 (-0,14; 0,03)	0,171
Wysokie stężenie prolaktyny u kobiet		76 (31,8)	239	74 (32,7)	226	0,96 (0,65; 1,41)	0,828	-0,01 (-0,09; 0,08)	0,828
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL od ≥ 40 do < 40 mg/dl	Savitz 2016 (EMA 2016)	84 (17,8)	471 [#]	75 (15,8)	475 [#]	1,16 (0,82; 1,63)	0,401	0,02 (-0,03; 0,07)	0,400
Zmiana stężenia trójglicerydów od < 150 do ≥ 200 mg/dl		53 (11,3)	471 [#]	43 (9,1)	475 [#]	1,27 (0,83; 1,95)	0,263	0,02 (-0,02; 0,06)	0,262

*obliczone przez analityków Agencji; [^]okres obserwacji wynosił 65 tygodni; [#]założono, że liczba chorych w grupie odpowiada liczebności przedstawionej w tabeli 5. przez autorów badania Savitz 2016;

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla parametrów dychotomicznych dotyczących objawów pozapiramidowych w skali BARS oraz wyniki dla parametrów ciągłych dotyczących: oceny nasilenia bólu w miejscu wstrzyknięcia, zmiany masy ciała, parametrów laboratoryjnych oraz objawów pozapiramidowych. Odnotowano IS niższy wzrost masy ciała w grupie PP3M niż w grupie PP1M. Odnotowano również IS różnice między grupami w przypadku zmian stężenia prolaktyny ogółem oraz u mężczyzn (spadek stężenia w grupie interwencji, a wzrost w grupie kontrolnej). Szczegóły przedstawiono w Rozdziałach 3.15.5 – 3.15.7 AKL wnioskodawcy.

Hospitalizacje

Wnioskodawca przedstawił również wyniki dotyczące hospitalizacji – wskaźniki hospitalizacji w zależności od przyczyny oraz prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji. Wskaźniki hospitalizacji w zależności od przyczyny przyjmowały zbliżone wartości. Wskaźnik hospitalizacji z powodów psychiatrycznych i społecznych (łącznie) przyjmował w obu porównywanych grupach wartość 0,19. Nie odnotowano IS różnic między grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji. Szczegóły zostały przedstawione w Rozdziale 3.15.8 AKL wnioskodawcy (Tabela nr 36 oraz 37).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Trevicta

W ChPL Trevicta jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$) wskazano bezsenność, natomiast jako częste działania niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymieniono: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypę, hiperprolaktynemię, hiperglikemię, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, pobudzenie, depresję, lęk, parkinsonizm, akatyzię, sedację/senność, dystonię, zawroty głowy, dyskinezę, drżenie, ból głowy, tachykardię, nadciśnienie, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunkę, niestrawność, ból zęba, zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów, brak miesiączki, mlekotok, gorączkę, astenię, zmęczenie oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Zgodnie z wynikami badań działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 5\%$ chorych w dwóch podwójnie zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych produktu leczniczego Trevicta były: zwiększenie masy ciała, infekcje górnych dróg oddechowych, lęk, ból głowy, bezsenność, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jako specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Trevicta ChPL porusza m. in. następujące kwestie:

- Produktu leczniczego Trevicta nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów;
- Konieczności zachowania ostrożności, gdy paliperydon przepisany jest pacjentom z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, a także podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT;
- Podczas przyjmowania paliperydonu zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego – NMS. Ponadto może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek;
- Możliwości wystąpienia dyskinez i związanego z tym przerwania stosowania wszystkich leków przeciwpsychotycznych, w tym paliperydonu. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki psychostymulujące (np. metylofenidat) i paliperydon, gdyż mogą wystąpić objawy pozapiramidowe podczas dostosowywania dawki jednego lub obu leków;
- Możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów, którzy wcześniej tolerowali doustnie przyjmowany rysperydon lub paliperydon;

- Ryzyka zwiększenia masy ciała;
- Konieczności zachowania ostrożności przy stosowaniu u pacjentów z nowotworami potencjalnie zależnymi od prolaktyny;
- Konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występowały wcześniej drgawki lub stany mogące obniżać próg drgawkowy.

Baza WHO

Wnioskodawca w Rozdziale 3.20.5 AKL przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze strony WHO (WHO Uppsala Monitoring Centre). Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 14 marca 2019 r. odnaleźli dane na temat 37 189 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia paliperydonem. Najczęstsze zdarzenia raportowane w ww. bazie to: urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne (11 377), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (9081), zaburzenia psychiatryczne (8139), zaburzenia układu nerwowego (7120) oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi (6293).

Baza ADRR

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych stosowania produktu leczniczego Trevicta w bazie ADRR przeprowadzonego w październiku 2018 r. W dniu 14.03.2019 r. analitycy Agencji dokonali własnego wyszukiwania. W bazie ADRR liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 4417. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń psychiatrycznych (469), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (336), zaburzeń układu nerwowego (151) oraz urazów, zatruc i komplikacji proceduralnych (146).

EMA

Analitycy Agencji odnaleźli streszczenie opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z dnia 01.04.2016 r., w którym zawarto informację o zmianie wskazania: „leczenie podtrzymujące w schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych na paliperydonie lub rysperydonie” na wskazanie: „leczenie podtrzymujące w schizofrenii u dorosłych pacjentów stabilnych klinicznie na palmitynianie paliperydonu do wstrzykiwań podawanym co miesiąc”.

FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Invega Trinza (nazwa handlowa produktu leczniczego Trevicta na rynku amerykańskim) na stronie internetowej FDA.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono opis materiałów informacyjnych opublikowanych przez FDA zaktualizowanych w lipcu 2018 roku odnoszących się do produktu leczniczego Invega Trinza (palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące). Aktualizacja dokumentu dotyczyła ostrzeżeń i środków ostrożności, z których większość została zawarta w ChPL Trevicta. Niewymienione w ChPL Trevicta ostrzeżenie dotyczyły:

- zmian metabolicznych mogących zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych czy naczyniowo-mózgowych,
- możliwości upośledzenia funkcji poznawczych i motorycznych.

URPL

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania informacji na stronie URPLW MiPB. Odnaleziono komunikat wydany we wrześniu 2013 roku dotyczący bezpieczeństwa stosowania rysperydonu lub paliperydonu. Zgodnie z komunikatem przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego usunięcia zaćmy u chorych stosujących rysperydon / paliperydon / palmitynian paliperydonu, wiąże się z ryzykiem wystąpienia śródoperacyjnego zespołu wiotkiej tętnówki (IFIS, ang. intraoperative floppy iris syndrome). Informacja ta znajduje się także w ChPL Trevicta.

4.3. Komentarz Agencji

Włączone do AKL badanie Savitz 2016 charakteryzowało się wysoką jakością, jednak wnioskowanie na jego podstawie było związane z pewnymi ograniczeniami. Część wyników badania została odczytana z wykresów. Ponadto w badaniu Savitz 2016 przyjmowano PP1M m.in. w dawce 50 mg, która nie jest dostępna w Polsce, a także PP3M m.in. w dawce 175 mg, której nie dotyczy niniejsza analiza. Z racji tego, że sposób przedstawienia wyników w badaniu nie pozwala na ocenę skuteczności stosowanych w badaniu dawek wyniki nie odnoszą się stricte do wnioskowanej interwencji. Należy również mieć na uwadze, że produkt leczniczy

Trevicta w przypadku decyzji refundacyjnej byłby refundowany u pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Wskazanie refundacyjne produktu leczniczego zawierającego palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co miesiąc – Xeplion obejmuje 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. W kryteriach włączenia do badania nie zawarto warunku dotyczącego udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, stąd populacja w badaniu jest szersza od analizowanej.

Z ostrożnością należy także podchodzić do wyników badania Weiden 2017 włączonego do analizy uzupełniającej, stanowiącego analizę post-hoc danych z 3 RCT, w którym oceniano czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu stosowania PP3M oraz PP1M. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy post-hoc. W uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza się wykorzystanie danych z analiz post-hoc, jednak wyniki takich analiz należy interpretować z ostrożnością.

Wnioski płynące z przedstawionych przez wnioskodawcę badań są spójne z wnioskami płynącymi z odnalezionych przeglądów systematycznych. Wskazywano w nich na porównywalny profil bezpieczeństwa lub skuteczności PP3M vs PP1M lub innych postaci paliperydonu oraz wyższą skuteczność PP3M nad PLC. Jak wskazali autorzy przeglądu McDonagh 2017, ze względu na niewielką liczbę dostępnych badań dla PP3M vs PP1M wyniki należy traktować z ostrożnością. Do przeglądów włączano publikacje uwzględnione w AKL wnioskodawcy, w tym przede wszystkim Savitz 2016 oraz Berwaerts 2015. Do przeglądu systematycznego Brasso 2017 włączono także publikacje Savitz 2017a, Chirila 2017, Joshi 2017, Weiden 2017, zwracając uwagę na brak różnic w częstości hospitalizacji, remisji objawowej i czynnościowej oraz preferencji terapeutycznych i różnic w obciążeniu zawodowym wynikających ze stosowania PP3M vs PP1M. W niniejszym przeglądzie wskazano także na dłuższy czas do nawrotu po przerwaniu leczenia oraz na podobne wyniki dot. zmniejszenia obciążenia opiekuna chorego na korzyść PP3M vs PP1M. W przeglądzie Gentile 2017 oceniającym bezpieczeństwo leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w postaci iniekcji zwrócono uwagę, że stosowanie tych leków nie zapewnia dodatkowych korzyści w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji w postaci iniekcji lub doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi. Stosować się je powinno u chorych ze schizofrenią, u których występuje niewystarczająca współpraca chorego z lekarzem, co spójne jest z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym. Zwiększenie masy ciała wskazano jako najczęściej obserwowane zdarzenie niepożądane u pacjentów stosujących PP3M lub PP1M. W przeglądach Maurii 2017 oraz Carpinello 2016 wskazano natomiast, że PP3M stanowi potencjalną opcję terapeutyczną jako lek długodziałający pierwszego rzutu w terapii podtrzymującej u chorych ze schizofrenią, jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych założeń. Ponadto zwrócono uwagę, że PP3M może przyczynić się do rozwiązania problemu niewłaściwej współpracy chorego z lekarzem.

W analizie klinicznej w oparciu o RCT Savitz 2016 wykazano porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa PP3M względem PP1M. Ponadto w analizie uzupełniającej opartej o wyniki analizy post-hoc (Weiden 2017) wykazano IS różnicę na korzyść PP3M vs PP1M w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii, co może wynikać z dłuższego uwalniania i utrzymywania się substancji czynnej w organizmie przy 3,5 krotnie wyższej podanej jednorazowo dawce. Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na długo utrzymujące się stężenie leku Trevicta we krwi, w przypadku złego reagowania pacjenta na lek, występowania u niego działań niepożądanych czy braku efektu terapeutycznego, szybkie usunięcie skutków terapii poprzez odstawienie leku nie jest możliwe, a zmiana leczenia wymaga wzięcia pod uwagę utrzymującego się przez dłuższy czas we krwi stężenia leku Trevicta i potencjalnych interakcji z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperydonu), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Technika analityczna

Wykonano analizę użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA), a dodatkowo opracowano analizę kosztów i konsekwencji (ang. cost-consequences analysis, CCA).

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje:

- Trevicta (PP3M) (palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące) w dawce 263 mg, 350 mg, 525 mg;
- Xeplion (PP1M) (palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 1 miesiąc) w dawce 75 mg, 100 mg, 150 mg.

Perspektywa

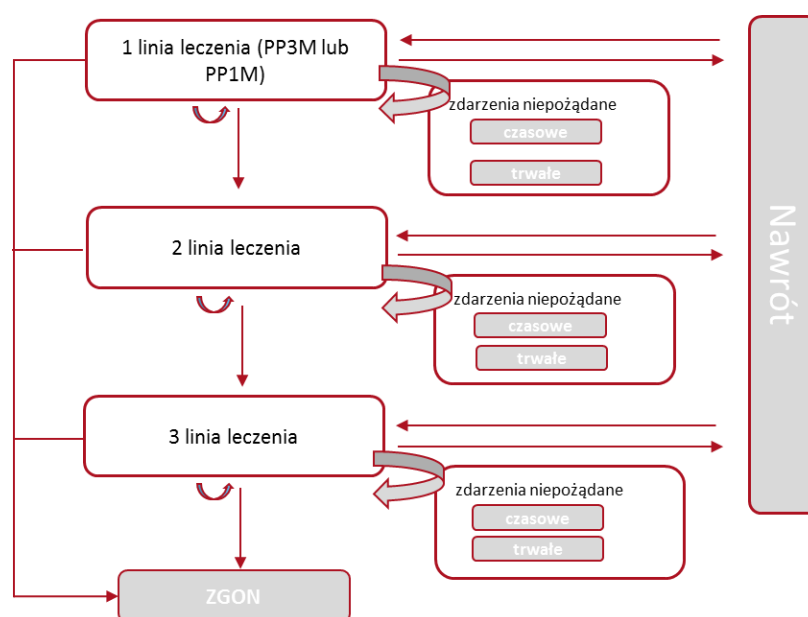
- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto 50-letni horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu (łącznie 600 cykli).

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację do polskich warunków modelu centralnego opracowanego w programie MS Excel 2016. Model uwzględniał 4 stany zdrowia w tym zgon. Możliwe przejścia pomiędzy stanami obrazuje poniższy rysunek.



Rysunek 1 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Opis stanów uwzględnionych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Nazwa stanu	Opis
1. linia leczenia	Leczenie za pomocą PP3M lub PP1M
2. linia leczenia	PP1M lub brak farmakoterapii
3. linia leczenia	Stosowanie klozapiny
Zgon	Zgon jest stanem pochłaniającym, co oznacza, że chory po wejściu do tego stanu nie może go opuścić. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich stanów, tj. 1., 2. i 3. linii leczenia.

PP1M – palmitynian paliperydonu podawany co miesiąc; PP3M – palmitynian paliperydonu podawany raz na 3 miesiące

Pierwsza linia leczenia pacjentów ustabilizowanych na paliperydonie podawanym we wstrzyknięciach raz na miesiąc według wnioskodawcy zakłada kontynuację stosowania PP1M lub rozpoczęcie stosowania PP3M. Zaprzeszczenie leczenia w tym stanie możliwe jest co miesiąc (u pacjentów stosujących PP1M) lub co trzy miesiące (u pacjentów stosujących PP3M). Przerwanie leczenia może być związane z nawrotem. Odstawienie leczenia pociąga za sobą przejście do kolejnej linii leczenia, oprócz chorych w 3. linii leczenia, dla których model zakłada stosowanie klozapiny aż do wystąpienia zgonu.

Chorzy w modelu mogli:

- pozostawać w stanie stabilnym
- doświadczać nawrotów
- doświadczać działań niepożądanych czasowych lub trwałych
- umrzeć.

Miarą efektu zdrowotnego uwzględnioną w modelu są lata życia skorygowane jego jakością (QALY).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model uwzględniał następujące parametry wejściowe:

- skuteczność PP3M vs PP1M
- bezpieczeństwo PP3M vs PP1M
- użyteczności stanów przyjętych w modelu oraz jej dekrementy
- koszty bezpośrednie (koszty leków, ich przepisania oraz podania, koszt hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej)

- stopy dyskontowe (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Charakterystykę wyjściową pacjentów określono na podstawie badania Savitz 2016 (wiek początkowy około 39 lat, odsetek mężczyzn 53%).

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna wnioskodawcy wykazała porównywalną skuteczność terapii PP3M i PP1M. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między terapiami w odniesieniu do: odsetka chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego etapu badania, odsetka chorych uzyskujących 6-miesięczną remisję objawową w skali PANSS, uzyskania poprawy wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych. W ramach uzupełniającej oceny skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki analizy *post-hoc*, oceniającej ryzyko nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia PP1M oraz PP3M, zgodnie z którą u pacjentów, którzy zaprzestali stosowania PP1M wcześniej dochodzi do nawrotu choroby.

Bezpieczeństwo terapii

Na podstawie wyników AKL wnioskodawca uznał, że badana interwencja i komparator mają porównywalny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między terapiami w zakresie liczby zgonów, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem możliwie związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji czy częstości występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej przedstawionej z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków
- koszty przepisania i podania leków
- koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej

Koszt ocenianej interwencji

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przyjął, że dla leku Trevicta zostanie utworzona nowa grupa limitowa. Lek ma być dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu.

Tabela 27. Koszty wnioskowanej technologii w zależności od prezentacji leku

Dawka leku [mg]	ilość DDD w opakowaniu	CZN za opakowanie	CZN/DDD	CDB/DDD	Odpłatność pacjenta
263	105,2				
350	140				
525	210				
263	105,2				
350	140				
525	210				

Koszty komparatora

Ze względu na fakt, że wnioskodawca jest jednocześnie podmiotem odpowiedzialnym dla komparatora (leku Xeplion),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty przepisania i podania leku

Koszty podania porównywanych interwencji obliczono uwzględniając świadczenie „porada lekarska terapeutyczna” z zakresu „świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych” na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. Częstość stosowania ustalono na podstawie ChPL raz na 3 miesiące dla wnioskowanej interwencji oraz raz na miesiąc dla komparatora. Średnią wycenę punktu oszacowano jako średnią arytmetyczną cen obowiązujących u czterech losowo wybranych świadczeniodawców z czterech różnych województw.

Tabela 28. Koszty terapeutycznej porady lekarskiej [PLN]

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Jednorazowy koszt świadczenia [PLN]	Częstość podania w roku		Koszt roczny [PLN]	
					PPM1	PPM3	PPM1	PPM3
Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	terapeutyczna porada lekarska	6,55	8,73	57,18	12	4	686,18	228,73

Koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej

Wnioskodawca oszacował koszty administracji chorego: w stanie stabilnym choroby, w nawrocie wymagającym hospitalizacji oraz w nawrocie niewymagającym hospitalizacji. Koszty te oszacowano na podstawie średniej ważonej kosztów hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych u lekarza specjalisty, wizyt w poradni zdrowia psychicznego, wizyt w ramach opieki domowej oraz sesji terapii grupowej. Wagi dla poszczególnych kategorii kosztów przyjęto na podstawie częstości ich występowania/ trwania według danych wnioskodawcy pochodzących z modelu globalnego (w analizie wnioskodawcy nie podano źródła informacji dotyczącego przyjętych wag punktowych).

[REDACTED]

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

Użyteczności

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań Osborne 2012 i Briggs 2008.

W publikacji Briggs 2008 przedstawiono wyniki badania użyteczności chorych ze stabilną schizofrenią w ocenie osób zdrowych oraz w ocenie osób chorych. Użyteczność w ocenie osób zdrowych stanowi wartość bazową dla oszacowań poszczególnych użyteczności rozpatrywanych w ramach modelu oraz wyznacza jakość życia chorych ze stabilną schizofrenią poddanych terapii PP1M. Średnia wartość użyteczności na podstawie oceny osób zdrowych została uwzględniona w wariancie podstawowym analizy (0,865), a w ramach analizy wrażliwości wykorzystano użyteczność określoną na podstawie oceny osób chorych (0,919).

W sponsorowanym przez Janssen-Cilag Pty Ltd. badaniu Osborne 2012 (przeprowadzonym na populacji australijskiej) przedstawiono wyniki użyteczności chorych na schizofrenię otrzymujących długodziałające leki przeciwpsychotyczne w postaci iniekcji. W badaniu porównywano użyteczność stanu zdrowia chorych przyjmujących dawkę leku:

- co 3 miesiące vs co 2 tygodnie,
- co 3 miesiące vs co 4 tygodnie,
- co 4 tygodnie vs co 2 tygodnie.

Uzyskane w badaniu różnice w użytecznościach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 30. Stany zdrowia i wartości użyteczności na podstawie badań oceniających jakość życia chorych

Stan choroby/ schemat dawkowania	Użyteczność	Błąd standardowy/przedział ufności	Źródło
Stabilna schizofrenia (w ocenie zdrowych osób)	0,865	0,021	Briggs 2008
Stabilna schizofrenia (w populacji chorych)	0,919	0,023	
Dawkowanie co 4 tygodnie vs co 2 tygodnie	0,047	(0,025-0,069)	Osborne 2012
Dawkowanie co 3 miesiące vs co 2 tygodnie	0,098	(0,067-0,129)	
Dawkowanie co 3 miesiące vs co 4 tygodnie	0,051	(0,032-0,094)	

Dyskontowanie

W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawiono wyłącznie wyniki oszacowań analizy użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (zgodnie z wnioskiem lek ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, a co za tym idzie koszty po stronie NFZ będą zbliżone do kosztów w perspektywie wspólnej, w związku z czym odstąpiono od prezentacji tej perspektywy w niniejszym opracowaniu).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy konsekwencji kosztów, jej wyniki dostępne są na stronach 57-62 AE wnioskodawcy.

Na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy minimalizacji kosztów, jednak ze względu na zastrzeżenia analityków do przyjętej przez niego metodyki przeprowadzenia tej analizy (szczegółowe uwagi w rozdziale 5.3.1) analitycy nie przedstawili wyników oszacowań wnioskodawcy. Obliczenia własne Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy (odrębna grupa limitowa dla leku Trevicta)

Wariant	Perspektywa NFZ	
	PP3M	PP1M
Koszt całkowity [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie ekonomicznej ceny progowe zostały oszacowane przez wnioskodawcę zgodnie z założeniami co do grupy limitowej i odpłatności przyjętymi w analizie podstawowej (osobna grupa limitowa, lek bezpłatny dla pacjenta).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, wynosi:

² 139 953 zł


Wariant analizy wrażliwości	Wartość z analizy podstawowej	Testowana wartość	Perspektywa płatnika publicznego	
			ICUR [PLN/QALY]	% zmiana
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Warianty testowane przez wnioskodawcę				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	Komparatorem wybranym w ramach raportu HTA był palmitynian paliperydonu podawany w iniekcjach raz w miesiącu. Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do wyboru komparatora.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analitycy Agencji zgłaszają zastrzeżenia do przyjętej przez wnioskodawcę techniki analitycznej – analizy kosztów użyteczności. W zaprezentowanym przez wnioskodawcę badaniu RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w analizowanych punktach końcowych pomiędzy PP1M a PP3M. W związku z tym, istniejące dowody naukowe potwierdzają, że ww. technologie medyczne są terapeutycznie równorzędne, co zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r., stanowi podstawę do przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania przez analizę wymagań minimalnych, wnioskodawca dołączył analizę minimalizacji kosztów wraz z modelem. Uwaga została szczegółowo omówiona w rozdziale 5.3.4.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (50 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wnioskodawcy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia.  W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił uwagę Agencji testując przyjęcie innej wartości użyteczności w ramach analizy wrażliwości. Uwaga została szczegółowo omówiona w rozdziale 5.2.3
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- strukturę stosowania dawek PP3M wyznaczono przy założeniu zastępowania dawek równoważnych PP1M. Na podstawie AWA Xeplion oraz Wykazu leków refundowanych przyjęto, że 7,8% chorych poddanych terapii PP1M (PP3M) otrzymuje dawkę podtrzymującą 150 mg (525 mg), 46,8% - dawkę 100 mg (350 mg) oraz 45,4% dawkę 75 mg (263 mg). Dawka 50 mg Xeplion nie jest refundowana, w związku z czym przyjęto, że chorzy ci stosują dawkę 75 mg. Oszacowania te są obarczone niepewnością i stanowią ograniczenie analizy.

Komentarz analityków Agencji

W ramach pisma o niespełnianiu wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, Agencja zgłosiła zastrzeżenia do sposobu przyjęcia przez wnioskodawcę średnich dawek leku Trevicta i Xeplion oraz przyjętego udziału w rynku poszczególnych dawek ww. leków w ramach AE oraz BIA, ze względu na fakt, że wartości przyjęte przez wnioskodawcę nie odzwierciedlają rzeczywistego udziału poszczególnych dawek w rynku, na jaki wskazuje komunikat DGL (dla okresu lipiec 2018 – październik 2018 r.).

Wnioskodawca zwrócił uwagę, że ze względu na krótki okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leku Xeplion oraz specyficzny charakter schematu dawkowania (inicjacja leczenia dawkami 100 mg i 150 mg), udziały w rynku na podstawie komunikatów DGL mogą nie być wiarygodne do oszacowania rzeczywistych udziałów poszczególnych dawek, ze względu na zawyżony udział dawek 100 i 150 mg w pierwszych miesiącach leczenia. Agencja przychyliła się do wyjaśnienia wnioskodawcy, przyjmując, że dane z komunikatów DGL dla tak krótkiego okresu (4 mies.) po wprowadzeniu na rynek leku o zmiennym schemacie dawkowania mogą nie być wiarygodnym źródłem dla długofalowego szacowania udziałów poszczególnych dawek w rynku.

Niemniej oszacowania wnioskodawcy pozostają, zdaniem Agencji, obarczone niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- model wnioskodawcy pomija możliwość stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych (oprócz klozapiny), które powinny służyć do stabilizacji chorego, który doświadcza nawrotu choroby w trakcie terapii PP3M i wg modelu przechodzi do stosowania PP1M w celu stabilizacji choroby. Zgodnie z *ChPL Xeplion*, stosowanie PP1M bez wcześniejszej stabilizacji pacjenta na formach doustnych możliwe jest jedynie u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem objawów, w pozostałych przypadkach zastosowanie leku Xeplion możliwe jest jedynie po uzyskaniu stabilizacji na doustnym paliperydonie lub rysperydonie. Również ekspert kliniczny wskazał na konieczność stosowania leków doustnych przed rozpoczęciem terapii PP1M po nawrocie objawów w czasie terapii PP3M. Tym samym należy uznać, iż model nie odzwierciedla w pełni praktyki klinicznej;
- przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza CMA uwzględnia wyniki uzyskane poprzez modelowanie kosztów przeprowadzone w ramach analizy użyteczności kosztów, [redacted] i czasie do nawrotu po zakończeniu terapii pomiędzy oboma lekami, co w opinii analityków nie jest podejściem prawidłowym;
- analizy wnioskodawcy zakładają utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Trevicta, mimo istnienia już grupy, w ramach której refundowane są leki zawierające tę samą substancję czynną (palmitynian paliperydonu) o przedłużonym uwalnianiu do podania pozajelitowego (grupa 178.6 Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu), co nie jest zgodne z przepisami art. 15. ustawy o refundacji, który zakłada włączenie leków o tej samej nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania i efekcie terapeutycznym do wspólnej grupy limitowej. [redacted]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (strona 92 AE wnioskodawcy)

- *przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) dla chorych na podstawie badania Savitz 2016 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce;*
- *w analizie nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa wynikający z Analizy klinicznej, niewielki odsetek występowania zdarzeń niepożądanych istotnych statystycznie (poniżej 10%) oraz ograniczenia związane z wyznaczeniem kosztów tych zdarzeń.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

[redacted]

- [redacted]
- w analizie wnioskodawcy przyjęto dane dotyczące czasu do nawrotu choroby po zakończeniu terapii paliperydonem podawanym we wstrzyknięciach na podstawie publikacji Weiden 2017, która stanowi analizę *post-hoc* wyników z 3 badań klinicznych. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT (sierpień 2016), nie zaleca się włączania do analizy klinicznej punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. Tym samym oparcie modelu ekonomicznego wnioskodawcy na tych wynikach budzi zastrzeżenia.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Walidacja zewnętrzna modelu nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przetestował wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu, sprawdzając, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca dokonał porównania modelu ekonomicznego zastosowanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wnioskodawca odnalazł 2 analizy ekonomiczne: Einarson 2017a i Einarson 2017b (sponsorowane przez Janssen Pharmaceuticals).

Celem analizy Einarson 2017a była ocena efektywności kosztowej PP3M względem PP1M, długo działającego haloperidolu oraz rysperydonu i doustnej olanzapiny. Oszacowane koszty leczenia PP3M były niższe od kosztów leczenia PP1M o 6623,76 PLN (przy przyjęciu kursu euro wg NBP 4,49 PLN (dane z dnia 21.03.2019 r.) w perspektywie rocznej. Różnica w QALY pomiędzy terapiami wynosiła 0,112 na korzyść PP3M.

W analizie Einarson 2017b oceniano efektywność kosztową leczenia schizofrenii w Hiszpanii za pomocą PP3M w porównaniu do PP1M. Różnica w kosztach między terapią PP1M a PP3M wyniosła 1990,66 PLN (przy przyjęciu kursu euro 4,29 PLN), natomiast różnica w QALY 0,052 na korzyść PP3M.

We włączonych przez wnioskodawcę analizach ekonomicznych wnioskowana technologia była interwencją dominującą. Natomiast w CUA wnioskodawcy wykazano, że PP3M jest technologią opłacalną kosztowo.

W odnalezionych analizach wykorzystane są publikacje Osborne 2012 (do szacowania użyteczności stanu zdrowia chorych) oraz badanie Savitz 2016.

Efekt inkrementalny QALY dla terapii PP3M w porównaniu z PP1M uzyskany w ww. analizach jest mniejszy (0,052 w Einarson 2017a oraz 0,112 w Einarson 2017b) w porównaniu z wynikiem [redacted] należy jednak zwrócić uwagę na inny horyzont porównywanych analiz (horyzont roczny analiz Einarson 2017 w porównaniu do 50-letniego horyzontu modelu wnioskodawcy), inną przyjętą metodykę modelowania danych (drzewo decyzyjne vs model Markowa) oraz różnice w danych wejściowych (np. w odnalezionych analizach Einarson 2017 a i b przyjęto różne prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu podczas leczenia, tymczasem w analizie wnioskodawcy przyjęto takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu podczas leczenia, natomiast inne dla czasu po zakończeniu leczenia).

Szczegółowy opis przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji znajduje się w rozdziale 12 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy załączone do wniosku, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy minimalizacji kosztów. Nie mniej, CMA wnioskodawcy

uwzględniała koszty, pochodzące z modelu CUA (opierające się na [redacted] oraz różnicach w czasie do nawrotu po zaprzestaniu stosowania leczenia). Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że analiza minimalizacji kosztów nie powinna uwzględniać powyższych różnic pomiędzy lekami i w związku z tym przedstawili własne oszacowania.

Założenia CMA przeprowadzonej przez analityków Agencji:

- Roczny horyzont czasowy;
- Przyjęto jedynie koszty leków i koszty wizyt związanych z podaniem leku (zgodne z przyjętymi w modelu wnioskodawcy);
- Liczbę wizyt związanych z podaniem leku przyjęto za wnioskodawcą: w przypadku PP3M – 4 wizyty rocznie, w przypadku PP1M – 12 wizyt;
- W oszacowaniach uwzględniono włączenie leku do istniejącej grupy limitowej 178.6;
- Przyjęto za wnioskodawcę 100% *compliance* w obu ramionach.

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów analityków Agencji (włączenie leku Trevicta do aktualnej grupy limitowej)

Wariant	Perspektywa NFZ z RSS		Perspektywa NFZ bez RSS	
	PP3M	PP1M	PP3M	PP1M
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podawanych leków PP3M/PP1M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty zdrowotne (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto zgodna z art. 13 za opak. leku Trevicta 263 mg (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto zgodna z art. 13 za opak. leku Trevicta 350 mg (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto zgodna z art. 13 za opak. leku Trevicta 525 mg (PLN)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperidonu) w leczeniu dorosłych chorych ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną techniką użyteczności kosztów, której zasadność budzi wątpliwości analityków Agencji. Należy zauważyć, iż zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016 r.) w przypadku, gdy „*istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawia się analizę minimalizacji kosztów*”. We włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniu Savitz 2016 potwierdzono, iż palmitynian paliperidonu podawany co 3 miesiące nie jest gorszy od terapii palmitynianem paliperidonu

podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Wnioskowanie o wyższości leku Trevicta pochodzi jedynie z analizy *post-hoc* (Weiden 2017), oceniającej występowanie nawrotu choroby po przerwaniu terapii palmitynianem paliperydonu u dorosłych chorych na schizofrenię. W analizie tej wykazano, że czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii palmitynianem paliperydonu był dłuższy w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP3M niż w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła odpowiednio 395 i 172 dni; $p < 0,0001$). Oznacza to, że chorzy na schizofrenię, którzy przegrali stosowanie PP3M dłużej pozostali stabilni niż chorzy, którzy przegrali stosowanie PP1M.

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi AOTMiT „nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*”. Dłuższy czas do wystąpienia nawrotu u pacjentów stosujących uprzednio lek Trevicta, wykazany w analizie Weiden 2017, wynika z wydłużonego uwalniania substancji czynnej, a więc dłuższego oddziaływania leku na pacjenta w porównaniu do leku Xeplion. Jednocześnie w świetle niewykazania różnic pomiędzy wnioskowanym lekiem a komparatorem w głównych analizowanych punktach końcowych w ramach bezpośrednio porównującego je badania RCT, powyższe nie powinno stanowić argumentu do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów.

Analitycy Agencji w ramach pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy zwrócili się z prośbą o przeprowadzenie dodatkowo analizy minimalizacji kosztów. W ramach odpowiedzi na pismo wnioskodawca dołączył wyniki CMA, jednak pozostał przy stanowisku, że analiza minimalizacji kosztów jest niewłaściwa ze względu na brak terapeutycznej równoważności obu leków.

Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż istniejące dowody naukowe – randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie kliniczne – a więc dowód naukowy wysokiej jakości, potwierdzają brak istotnych różnic pomiędzy lekiem Trevicta a Xeplion, a co za tym idzie uzasadnione jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

Nie można jednak zignorować faktu, że w analizie *post-hoc* (źródło danych o niskiej wiarygodności) uzyskano wyniki wskazujące na opóźnienie czasu do nawrotu u pacjentów ze schizofrenią, którzy przegrali terapię paliperydonem. Za ewentualnym uwzględnieniem powyższych założeń w analizie ekonomicznej przemawia opinia eksperta, w związku z czym zdecydowano o przedstawieniu wyników CUA wnioskodawcy w niniejszej AWA.

Natomiast w przeprowadzonych przez Agencję oszacowaniach własnych analizy minimalizacji kosztów, w których przyjęto roczny horyzont czasowy oraz koszty związane jedynie z ceną leku oraz jego podaniem (częstość podania oraz średnią dawkę przyjęto za analizą wnioskodawcy), koszt inkrementalny wynosi [redacted]. Oszacowane przez analityków ceny zgodne z art. 13. [redacted]

W AE wnioskodawca wskazuje argumenty przemawiające za koniecznością utworzenia osobnej grupy limitowej dla leku Trevicta. Odnośnie argumentu wnioskodawcy, według którego lek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do grupy już istniejącej ze względu na „*brak tej samej nazwy międzynarodowej i podobnych działań terapeutycznych (różne okresy półtrwania)*”, analitycy Agencji pragną zwrócić uwagę, że różnica w parametrach farmakokinetycznych porównywanych leków nie powinna być utożsamiana z różnicą w ich efekcie terapeutycznym. W przypadku leków Trevicta i Xeplion różnice w okresach półtrwania nie przekładają się na różnice w ich działaniu, co udowodniono w badaniu Savitz 2016: „*No clinically relevant differences were observed in pharmacokinetic exposures between PP3M and PP1M.*”

Analitycy Agencji pragną również wskazać, że podana przez wnioskodawcę informacja o braku tej samej nazwy międzynarodowej dla leków Trevicta i Xeplion jest nieprawdziwa. Zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych URPL, nazwa międzynarodowa obu produktów (INN – *International Nonproprietary Name*) to *Paliperidone*, a zgodnie z ChPL oba leki zawierają palmitynian paliperydonu, a więc tę samą substancję czynną. Obecność tej samej substancji czynnej warunkuje identyczny mechanizm działania obu leków, a różnice występujące w ich formułacjach nie wpływają na kliniczne różnice w ich działaniu. Ze względu na powyższe okoliczności, zdaniem analityków Agencji, lek Trevicta spełnia wszystkie przesłanki³ wymienione w art. 15 pkt 2., aby zostać włączonym do istniejącej grupy limitowej, która zawiera już paliperydon do zastosowania pozajelitowego

³ Art. 15. pkt. 2 Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

w postaci o przedłużonym uwalnianiu (grupa 178.6 Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu).

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał również, że lek Trevicta stosowany co 3 miesiące pozytywnie wpływa na *compliance* pacjentów uporczywie niewspółpracujących, a tym samym „osiąga wydatnie lepsze wyniki terapeutyczne”. Należy podkreślić, że przedstawione przez wnioskodawcę badania dotyczące *compliance* nie wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy PP1M a PP3M, natomiast wniosek o osiągnięciu wydatnie lepszych wyników terapeutycznych w porównaniu do pacjentów stosujących lek Xeplion stoi w sprzeczności z wynikami randomizowanego badania klinicznego porównującego te leki, w którym nie wykazano między nimi różnic istotnych statystycznie oraz klinicznie. Należy również podkreślić, że złożone przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne zakładają ten sam *compliance* w ramieniu wnioskowanego leku oraz komparatora, w związku z czym uwaga o wyższym *compliance* jest sprzeczna z podejściem przyjętym w analizach.

Mniejsza intensywność schematu terapeutycznego leku Trevicta w porównaniu do leku Xeplion może pozytywnie wpływać na komfort pacjentów i ich chęć zastosowania się do terapii, należy jednak pamiętać, że wiąże się to ze znacznie rzadszym kontaktem pacjenta z jego lekarzem psychiatrą (4 razy do roku w porównaniu do 12 razy do roku), co może utrudniać monitorowanie stanu zdrowia pacjenta, śledzenie postępu jego choroby i odpowiednie reagowanie modyfikacją terapii. Może to potencjalnie negatywnie wpływać na *compliance* pacjentów, więc w opinii analityków uproszczenie schematu dawkowania do 4 iniekcji w roku nie stanowi automatycznie podstawy do wnioskowania o lepszym stosowaniu się pacjentów do terapii i w oparciu o tę hipotezę nie należy formułować wniosków odnośnie lepszej skuteczności terapii w świetle braku potwierdzających to badań.

Analitycy mają też zastrzeżenia do samej konstrukcji modelu, która nie uwzględnia stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych w fazie stabilizacji chorego, który doświadczył nawrotu choroby podczas stosowania leków o przedłużonym uwalnianiu. Zgodnie z ChPL Xeplion może on być stosowany u pacjentów ustabilizowanych na doustnej terapii paliperydonem lub rysperydonem, lub u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem choroby bez wcześniejszej stabilizacji. Zdaniem analityków model wnioskodawcy powinien uwzględniać doustną terapię rysperydonem w przypadku nawrotu choroby. Ankietowany przez Agencję ekspert również potwierdza, że fazę stabilizacji uzyskuje się lekami doustnymi, przy stosowaniu których możliwa jest modyfikacja dawkowania indywidualnie do potrzeb pacjenta.

6. 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.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktu leczniczego Trevicta, podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące (PP3M) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc (PP1M).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2019 – czerwiec 2021).

Struktura i zmiana w rynku

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

Brak refundacji palmitynianu paliperydonu podawanego co 3 miesiące (PP3M) ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej objęci będą leczeniem palmitynianem paliperydonu podawanym co 1 miesiąc (PP1M).

Scenariusz „nowy”

Palmitynian paliperydonu podawany co 3 miesiące jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i jest dostępny dla pacjentów w aptece na receptę oraz wydawany bezpłatnie do wysokości limitu. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w nowej grupie limitowej.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym), zależnie od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej.

-
-
-

Dodatkowo, w scenariuszu nowym w ramach wersji

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem lek Trevicta ma być stosowany u chorych ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc (PP1M). W związku z tym założono, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Trevicta (scenariusz nowy) lek ten będzie stosowany przez pacjentów leczonych obecnie z wykorzystaniem leku Xeplion, tj. paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co miesiąc (PP1M), co nie spowoduje zwiększenia ogólnej liczby leczonych lekami przeciwpsychotycznymi długodziałającymi (LAI) w stosunku do scenariusza istniejącego.

Do wyznaczenia ogólnej liczebności populacji, w której oceniana technologia może być zastosowana (populacja pacjentów stosujących PP1M) wnioskodawca wykorzystał dane z Analizy Weryfikacyjnej dla leku Xeplion z 2015 roku (AWA Xeplion). W związku z brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych, w AWA Xeplion liczebność populacji stosującej PP1M określono na podstawie historycznych danych refundacyjnych NFZ dotyczących liczby i wartości zrefundowanych opakowań preparatów LAI dostępnych w aptece, zrefundowanych na terenie Polski w czasie powstania raportu, tj. leków: Rispolept Consta (rysperydon) i ZypAdhera (olanzapina). Szczegółowe dane dotyczące metodologii oszacowania znajdują się w Rozdziale 5.1. AWA Xeplion.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono różniące kategorie kosztowe zaczerpnięte z AE:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej.

Jako koszty nieróżniące uznano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto, iż w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii wnioskować można o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Koszty technologii wnioskowanej oraz pozostałe dane kosztowo zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszego opracowania.

Udziały w rynku poszczególnych prezentacji leku

W analizie wnioskodawcy wyznaczono strukturę rynku dla różnych dawek PP3M przy założeniu zastępowania dawek równoważnych PP1M. Na podstawie AWA Xeplion oraz Obwieszczenia MZ, w AWB wnioskodawcy przyjęto zatem, iż 7,8% chorych poddanych terapii PP1M (PP3M) otrzymuje dawkę podtrzymującą 150 mg (525 mg), 46,8% - dawkę 100 mg (350 mg) oraz 45,4% - dawkę 75 mg (263 mg). Ze względu na fakt, iż obecnie Xeplion w dawce 50 mg nie jest refundowany, założono, iż u pacjentów zostanie zastosowana dawka 75 mg. Na tej podstawie oszacowano średni koszt za miligram substancji ważony udziałami w rynku poszczególnych prezentacji leków.

Grupa limitowa

W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że produkt leczniczy Trevicta będzie refundowany w odrębnej grupie limitowej, w której podstawę limitu stanowić będzie opakowanie leku Trevicta 263 mg.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

W poniższej tabeli ograniczono się do przedstawienia wyników z perspektywy NFZ. Ze względu na proponowany poziom odpłatności dla leku Trevicta, tj. bezpłatnie do limitu finansowania, wydatki z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego oraz pacjenta) po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej wiążą się ze zbliżonym do ww. wzrostem wydatków. Szczegółowe wyniki znajdują się w AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym, , w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	mIn PLN		mIn PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty PP3M				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty PP3M				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty PP3M				
Koszty pozostałe*				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	mIn PLN		mIn PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				

*Uwzględniono następujące koszty: koszty leków (w tym koszty komparatora, tj. leku Xeplion), koszty przepisania i podania leków; koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej.

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej, którą wzięto pod uwagę w obliczeniach AWB wnioskodawcy przyjęto na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej leku Xeplion opracowanej w 2015 r. Natomiast w AWA Xeplion, liczebność populacji stosującej PP1M określono na podstawie wyników sprzedażowych innych leków przeciwpsychotycznych dostępnych w postaci o przedłużonym działaniu (olanzapina, rysperydon). Nie przedstawiono alternatywnej opcji oszacowania opartej o inne dane, potwierdzającej wiarygodność powyższego założenia. Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych. Ponadto, w otrzymanej opinii eksperckiej prof. Siwek wskazuje się, iż około 30-40% pacjentów leczonych PP1M będzie mogło rozpocząć stosowanie leku Trevicta
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych. Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AWB komparatorem dla ocenianej interwencji jest PP1M, co jest spójne z AKL i AE.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Pozyskane dane NFZ nie pozwoliły na oszacowanie populacji mogącej stosować lek Trevicta w przypadku jego refundacji.</p> <p>Według danych uzyskanych z komun katów DGL sprzedaż poszczególnych opakowań leku Xeplion (na podstawie sprzedaży leku Xeplion można byłoby wnioskować o przyszłej sprzedaży leku Trevicita) od sierpnia do listopada 2018 r. wynosiła odpowiednio: 337 opak. leku w dawce 75 mg; 561 opak. leku w dawce 100 mg oraz 606 opak. leku w dawce 150 mg.</p> <p>Ze względu na krótki okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leku Xeplion (od 1 lipca 2018 r.) oraz specyficzny charakter schematu dawkowania (inicjacja leczenia dawkami 100 mg i 150 mg) powyższe dane mogą nie być wiarygodne do określenia liczebności populacji oraz przyszłej sprzedaży leku Trevicita.</p> <p>W związku z powyższym nie ma możliwości weryfikacji założeń wnioskodawcy dotyczących przyszłej sprzedaży leku Trevicita.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	<p>Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	<p>Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku.</p> <p>Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1, leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych mogą być kwalifikowane do kategorii odpłatności „bezpłatne do limitu finansowania”.</p> <p>Należy zwrócić jednak uwagę, iż w ramach grupy limitowej, do której rozważana jest klasyfikacja leku Trevicta (PP3M) tj. <i>178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu</i>, dostępne są prezentacje leku Rispolept Consta (rysperydon) za odpłatnością ryczałtową, natomiast produkt Xeplion (PP1M, paliperidon) jest wydawany bezpłatnie do limitu finansowania.</p> <p>Jednocześnie, zasadnym wydaje się przyjęcie zgodnego poziomu odpłatności dla preparatów paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu, zarówno PP1M, jak i PP3M.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej. W opinii Agencji produkt leczniczy Trevicta powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu. Szerszy komentarz w tej sprawie zaprezentowano w rozdziałach: 3.1.2.3 oraz 5.4.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości, [redacted] [redacted] [redacted] Nie przeprowadzono obliczeń uwzględniających inne źródła danych w zakresie liczebności populacji docelowej.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- W niniejszej analizie wyznaczono strukturę stosowania dawek PP3M przy założeniu zastępowania dawek równoważnych PP1M. Na podstawie AWA Xeplion oraz Wykazu leków refundowanych przyjęto, iż 7,8% chorych poddanych terapii PP1M (PP3M) otrzymuje dawkę podtrzymującą 150 mg (525 mg), 46,8% - dawkę 100 mg (350 mg) oraz 45,4% - dawkę 75 mg (263 mg) (obecnie dawka Xeplion 50 mg nie jest refundowana, w związku z tym uwzględniono, iż ci chorzy wskazani w AWA Xeplion stosują dawkę 75 mg). Niniejsze oszacowania obarczone są jednak niepewnością i stanowią ograniczenie analizy. W związku z tym, w analizie scenariuszy testowano rozwiązanie alternatywne, w ramach którego przyjęto równe udziały poszczególnych dawek PP3M oraz PP1M.

Komentarz analityków Agencji:

W analizie podstawowej średni koszt za miligram PP3M oszacowano na podstawie udziałów w rynku poszczególnych prezentacji leków. Natomiast, udział w rynku poszczególnych dawek PP3M, przy założeniu zastępowania równoważnych dawek PP1M, oszacowano na podstawie AWA Xeplion z 2015 r. Należy zwrócić uwagę, iż dane z AWA Xeplion dotyczące udziału PP1M opierają się na założeniu przejęcia części udziałów w rynku rysperydonu w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu (RIS-LAI). Dynamika zmian została oszacowana na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów. Ze względu na liczne założenia oraz brak odpowiedników w równoważnych dawkach obliczenia w zakresie udziałów poszczególnych dawek leku Xeplion charakteryzowały się dużą niepewnością. W związku z tym, przyjęcie powyższych danych w przedmiotowym opracowaniu wpływa również na wiarygodność wyników dla leku Trevicta.

Komentarz analityków Agencji:

Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych. Nie przedstawiono danych źródłowych oraz uzasadnienia ich wykorzystania. [redacted]

[redacted] Jednocześnie należy zauważyć, iż w otrzymanej opinii eksperckiej prof. Siwek wskazuje, iż około 30-40% pacjentów obecnie leczonych PP1M

będzie mogło rozpocząć stosowanie leku Trevicta [REDACTED]

- W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych leków. Na podstawie Analizy klinicznej wnioskować można o porównywalnym profilu bezpieczeństwa (jedynie pojedyncze zdarzenia takie jak: zmiana masy ciała oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u mężczyzn okazały się być istotne statystycznie). Ze względu na niewielki odsetek występowania u chorych istotnych statystycznie zdarzeń niepożądanych (poniżej 10%) oraz ograniczenia związane z wyznaczaniem kosztów tych zdarzeń, odstąpiono od ich wyceny.

Dodatkowe ograniczenia AWB zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Ograniczenie modelu wnioskodawcy stanowi sposób oszacowania liczebności populacji docelowej. Liczebność przyjęto na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej leku Xeplion opracowanej w 2015 r. Natomiast w AWA Xeplion, w związku z brakiem wiarygodnych danych epidemiologicznych, liczebność populacji określono na podstawie historycznych danych refundacyjnych NFZ dotyczących liczby i wartości zrefundowanych opakowań preparatów LAI dostępnych w aptece, refundowanych na terenie Polski, tj. leków: Risperlept Consta (rysperydon) i ZypAdhera (olanzapina). Nie przedstawiono alternatywnej opcji oszacowania opartej o inne dane w zakresie zastosowania PP1M. [REDACTED]

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Trevicta osobnej grupy limitowej. W opinii Agencji produkt leczniczy Trevicta powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu. Powyższa uwaga nie została uwzględniona w zaktualizowanym opracowaniu [REDACTED]

Koszty ocenianej terapii oraz pozostałe parametry modelu zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. W związku z powyższym uwagi oraz ograniczenia wskazane w tym zakresie w ramach AE są zasadne dla oszacowań przedstawionych w ramach AWB. W szczególności uwaga ta odnosi się do różnicy kosztów wynikającej z wymodelowanej w analizie ekonomicznej różnicy w [REDACTED] różne formy leczenia oraz przyjęcia różnego czasu do nawrotu po zaprzestaniu leczenia PP1M i PP3M, a następnie zaimplementowanej w analizie wpływu na budżet, co zdaniem analityków Agencji jest nieuzasadnione.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych [REDACTED]

Tabela 39 Wyniki wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Wariant analizy	[REDACTED] mln PLN		[REDACTED] mln PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tabela 40 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego

Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	mIn PLN		mIn PLN	
		I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których oszacowano inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego. W obliczeniach wykorzystano wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez analityków Agencji oraz oszacowania populacji oparte na przekazanej przez prof. Siwkę opinii eksperckiej.

Prof. Siwek wskazuje, iż: *szacowana ilość pacjentów, którzy będą otrzymywać palmitynian paliperydonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc to około 8-10/100 000/rok z tego szacuję: 30-40% otrzymywać może następnie preparat Trevicta.* Na tej podstawie oszacowano liczbę pacjentów leczonych PP1M. Następnie w scenariuszu nowym przyjęto, iż lek Trevicta otrzyma odpowiednio 35% pacjentów leczonych PP1M (średnia z danych przedstawionych w wyżej cytowanej opinii eksperta) w pierwszym i drugim roku refundacji. W obliczeniach wykorzystano oszacowania kosztów otrzymane w ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez analityków Agencji oraz CUA wnioskodawcy. Szczegóły dotyczące uwzględnionych w CMA kosztów przedstawiono w rozdziale 5.3.4 przedmiotowego opracowania. Uwzględnione liczebności przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – oszacowanie Agencji.

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1346	3457
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	471	1210

Szczegóły obrazuje tabela poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ: oszacowania analityków Agencji

Wariant analizy	mIn PLN		mIn PLN	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy wnioskodawcy				
Wariant analityków Agencji* + populacja wg wnioskodawcy				
Wariant podstawowy wnioskodawcy** + populacja wg oszacowań Agencji				
Wariant analityków Agencji*				

*uwzględniono koszty oszacowane w CMA Agencji i przynależność do nowej grupy limitowej; **uwzględniono koszty oszacowane w CUA wnioskodawcy;

Komentarz Analityka: Oszacowanie populacji bazuje głównie na opinii eksperckiej. Biorąc pod uwagę niepewność przyjętych założeń, oszacowaną liczebność populacji należy traktować jako wariant maksymalny. Jednocześnie należy podkreślić, iż terapia preparatami PP LAI dotyczy pacjentów z tzw. całkowitym/uporczywym brakiem współpracy. Można zatem przypuszczać, iż mimo podjęcia leczenia, założenie o utrzymaniu właściwego *compliance* w rzeczywistości może być niespełnione.

6.3. Komentarz Agencji

Założeniem wnioskodawcy było zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej. W opinii Agencji produkt leczniczy Trevicta powinien zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu. Lek Xeplion i lek Trevicta posiadają tę samą nazwę międzynarodową, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, natomiast jedyne wyniki dotyczące przewagi PP3M nad PP1M pochodzą z analizy *post-hoc* (Weiden 2017).

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest niepewność związana z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca oparł oszacowania na danych przedstawionych w ramach AWA Xeplion. Ze względu na liczne założenia oraz brak odpowiedników w równoważnych dawkach obliczenia populacji docelowej dla leku Xeplion charakteryzowały się dużą niepewnością. W związku z tym, przyjęcie powyższych danych w przedmiotowym opracowaniu wpływa również na wiarygodność wyników oszacowań populacji dla leku Trevicta.

Niemniej jednak, należy wskazać na szereg trudności wpływających na możliwość wykonania wiarygodnego oszacowania populacji docelowej. Brak jest długookresowych danych sprzedażowych dla leku Xeplion.

Dostępne dane z komunikatów DGL obejmują jedynie okres lipiec - listopad 2018, czyli okres wprowadzenia PP1M na rynek leków o przedłużonym uwalnianiu, co uniemożliwia wnioskowanie o przyszłej sprzedaży i potencjalnej liczbie pacjentów, u których docelowo można zastosować lek Trevicta.

Ponadto, zgodnie z ChPL, Xeplion może być stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem, natomiast wskazanie refundacyjne zawęży populację do pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego uporczywego braku współpracy chorego. Należy zaznaczyć, iż brak jest ścisłej kontroli preskrypcji umożliwiającej potwierdzenie występowania udokumentowanego uporczywego braku współpracy chorego. Ponadto, ze względu na indywidualny przebieg choroby i związane z tym trudności m.in. w określeniu stabilności stanu pacjenta pozwalającego na zmianę leczenia, można przypuszczać, że ostateczna populacja pacjentów leczona lekiem Xeplion będzie szersza niż określona wskazaniem refundacyjnym. Powyższe czynniki, mogą wpływać również na niekontrolowane zwiększenie populacji leczonej lekiem Trevicta.

Koszty ocenianej terapii oraz pozostałe parametry modelu zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. W związku z powyższym uwagi oraz ograniczenia wskazane w tym zakresie w ramach AE są zasadne dla oszacowań przedstawionych w ramach AWB. W szczególności uwaga ta odnosi się do różnicy kosztów wynikającej z wymodelowanej w analizie ekonomicznej [redacted] oraz przyjęcia różnego czasu do nawrotu po zaprzestaniu leczenia PP1M i PP3M, a następnie zaimplementowanej w analizie wpływu na budżet, co zdaniem analityków Agencji jest nieuzasadnione.

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych Agencji jako dodatkowy wariant, przeprowadzono oszacowanie populacji docelowej bazując na otrzymanej opinii eksperckiej. W obliczeniach wykorzystano wartości kosztów otrzymane w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez Analityków Agencji.

Niepewność w analizie wnioskodawcy budzą również oszacowania udziałów dawek poszczególnych prezentacji leku Trevicta, co było podstawą oszacowania średniego kosztu za mg PP3M, na podstawie obliczeń dotyczących leku Xeplion z AWA z 2015 r. [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.03.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Trevicta, Invega, paliperidone. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dla leku Trevicta. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne wraz z ich uzasadnieniami.

Tabela 45 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla leku Trevicta

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC, 2016 Australia	Invega Trinza	Leczenie pacjentów ze schizofrenią ustabilizowanych na paliperydonie o przedłużonym uwalnianiu podawanym raz na miesiąc, przez co najmniej 4 miesiące	<u>Stanowisko</u> : pozytywne <u>Uzasadnienie</u> : Skuteczność PP3M jest porównywalna do PP1M.
SMC, 2016 Szkocja	Trevicta	Leczenie podtrzymujące dorosłych chorych ze schizofrenią, ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym w comiesięcznych iniekcjach	<u>Stanowisko</u> : pozytywne <u>Uzasadnienie</u> : brak
HAS, 2016 Francja	Trevicta	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych chorych ustabilizowanych za pomocą comiesięcznych iniekcji palmitynianu paliperydonu	<u>Stanowisko</u> : pozytywne <u>Uzasadnienie</u> : Badanie <i>non-inferiority</i> wykazało, że lek Trevicta jest nie gorszy od leku Xeplion, brak poprawy profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia w porównaniu do leku Xeplion.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej. Informacje w tabeli dotyczą wszystkich trzech wnioskowanych prezentacji leku.

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Bułgaria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Chorwacja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Francja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Grecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Hiszpania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Holandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Irlandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Islandia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Luksemburg	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Norwegia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Portugalia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Rumunia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Słowacja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Słowenia	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Szwajcaria	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Szwecja	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Węgry	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Wielka Brytania	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie
Włochy	Tak	Zgodnie z ChPL	Nie

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 4.06.2018)

*wnioskodawca nie przedstawił informacji dotyczącej poziomu refundacji w poszczególnych krajach, wskazał jedynie czy lek jest refundowany

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Trevicta jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 7 krajach o PKB zbliżonym do Polski (w Chorwacji, Grecji, Litwie, Portugalii, Rumunii, Słowacji, na Węgrzech). Wnioskodawca nie przedstawił informacji o poziomie refundacji ze środków publicznych. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu podziału ryzyka.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11 stycznia 2019 r., znak PLR.4600.4491.2018.4.KK, PLR.4600.4492.2018.4.KK, PLR.4600.4493.2018.4.KK (data wpływu do AOTMiT 11 stycznia 2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281465;
- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281472;
- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Proponowana cena zbytu netto dla poszczególnych prezentacji leku Trevicta wynosi:

[REDACTED]

Lek ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej, co nie jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji: *Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.*

Lek Trevicta zawiera tę samą substancję czynną, a więc nazwę międzynarodową, mechanizm działania oraz podobną skuteczność jak lek Xeplion, znajdujący się w grupie limitowej 178.6 *Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.* Jednocześnie warto zauważyć, że wnioskodawca jest podmiotem odpowiedzialnym dla wszystkich produktów leczniczych znajdujących się w tej grupie limitowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lek Trevicta nie podlegał dotychczas ocenie Agencji.

Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10 F20) 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.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał palmitynian paliperydonu w postaci o przedłużonym działaniu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (produkt leczniczy Xeplion). Wybór komparatora zdaniem analityków Agencji jest zasadny. Biorąc pod uwagę szczegółowe wskazanie rejestracyjne leku Trevicta (lek może być stosowany jedynie po ustabilizowaniu chorego z zastosowaniem paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, który z kolei może być stosowany u pacjentów ustabilizowanych na terapii paliperydonem lub rysperydonem), jedyną refundowaną obecnie technologią medyczną, która mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowany lek jest paliperydon we wstrzyknięciach co 1 miesiąc tj.: lek Xeplion. Pozostałe leki podawane we wstrzyknięciach o przedłużonym uwalnianiu, takie jak arypiprazol i olanzapina mogą być stosowane jedynie u pacjentów uprzednio leczonych tymi samymi lekami w ramach terapii doustnej. Rysperydon podawany we wstrzyknięciach również nie zostanie zastąpiony przez analizowaną technologię ze względu na fakt, iż nie jest on wymieniony w ChPL Xeplion jako terapia, która może być stosowana w ramach kontynuacji leczenia podtrzymującego palmitynianem paliperydonu we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PP3M względem PP1M u chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PP3M względem wybranego komparatora głównego PP1M – Savitz 2016.

Analiza skuteczności PP3M względem PP1M wykazała porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa badanej interwencji. Odsetek chorych bez nawrotu choroby na końcu podwójnie zaślepionego etapu badania w populacji per protocol wynosił 91,2% w grupie PP3M oraz 90,0% w grupie PP1M. Różnica pomiędzy badanymi grupami wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%), spełniając warunek non-inferiority. Raportowano także podobny odsetek chorych z nawrotem choroby, tj. 8,1% w grupie PP3M i 9,2% w grupie PP1M. W obu porównywanych grupach odnotowano poprawę wyniku w zakresie remisji funkcjonalnej oraz objawowej choroby, a także w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów schizofrenii mierzonych za pomocą skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

W analizie uzupełniającej opartej o wyniki analizy post-hoc zawarte w publikacji Weiden 2017 wykazano IS różnicę między grupami pacjentów, którzy przegrali leczenie PP3M i PP1M na korzyść wnioskowanej interwencji w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano IS różnic między grupami w zakresie: zgonów, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia możliwie związanych z badanym lekiem; ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. W zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w przypadku wydłużenia odstępu QTcF ≤ 30 ms odnotowano IS różnicę między grupami na korzyść wnioskowanej interwencji. Odnotowano IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie zmniejszenia masy ciała $\geq 7\%$, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia potencjalnie związanych z prolaktyną u mężczyzn, sztywności mięśni oraz wydłużenia odstępu QTcF (odcinek QTc obliczany za pomocą formuły Friderica) oraz QTcLD (odcinek QTc skorygowany liniowo) $>30-60$ ms.

W analizie uzupełniającej przeprowadzonej przez wnioskodawcę dotyczącej stosowania się chorych leczonych PP3M oraz PP1M do zaleceń terapeutycznych nie wykazano IS różnic między grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, której celem była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperydonu, PP3M) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc w porównaniu do leku Xeplion (palmitynian paliperydonu stosowany we wstrzyknięciach co miesiąc, PP1M). W wariantcie podstawowym analizy ICUR dla porównania PP3M vs PP1M wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [] za QALY w wariantcie z RSS oraz [] za QALY w wariantcie bez RSS

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Trevicta i wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, w związku z czym koszty z perspektywy wspólnej są tożsame z kosztami ponoszonymi przez płatnika.

Cena progowa, wyliczona przez wnioskodawcę na podstawie analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego przy założeniu utworzenia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego, w zależności od wielkości opakowania (od najmniejszego do największego

. Oszacowane ceny progowe były wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto dla wszystkich prezentacji leku.

Analitycy Agencji zgłaszają zastrzeżenia do przyjętej przez wnioskodawcę techniki analizy ekonomicznej. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016 r. w przypadku, gdy „*istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawia się analizę minimalizacji kosztów*”. We włączonym do analizy klinicznej wnioskodawcy badaniu Savitz 2016 potwierdzono, iż PP3M nie jest groszy od terapii PP1M, a wnioskowanie o wyższości leku Trevicta pochodzi jedynie z analizy *post-hoc* (Weiden 2017), co w świetle niewykazania przewagi wnioskowanego leku nad komparatorem w żadnym z analizowanych punktów końcowych w ramach bezpośrednio porównującego je badania RCT jest w opinii analityków Agencji nieuzasadnione.

Należy jednak podkreślić, że pomimo niskiej wiarygodności uzyskanych wyników (*analiza post-hoc*) przewaga w opóźnieniu czasu do nawrotu u pacjentów ze schizofrenią jest jednym z kluczowych celów terapeutycznych, którego istotność podkreśla także ankietowany przez Agencję ekspert i w związku z tym zdecydowano o przedstawieniu wyników CUA wnioskodawcy w niniejszej AWA.

Analitycy Agencji zwracają też uwagę, że wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy dla leku Trevicta stoi w sprzeczności z art. 15 ustawy o refundacji, ponieważ lek Trevicta zawiera tę samą nazwę międzynarodową, mechanizm działania oraz efekt kliniczny co lek Xeplion, a więc spełnia wszystkie przesłanki, aby zostać włączonym do istniejącej grupy limitowej, *grupa 178.6 Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu*.

Na prośbę Agencji, wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy minimalizacji kosztów, jednak ze względu na zastrzeżenia analityków do przyjętej przez niego metodyki tej analizy analitycy przedstawili swoje obliczenia.

Koszt inkrementalny wynikający z oszacowań własnych Agencji wynosi [redacted]. Oszacowane przez analityków ceny zgodne z art. 13.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Trevicta. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskowanie utworzenia odrębnej grupy dla leku Trevicta stoi w sprzeczności z art. 15 ustawy o refundacji, ponieważ lek Trevicta zawiera tę samą nazwę międzynarodową, mechanizm działania oraz efekt kliniczny co lek Xeplion, a więc spełnia wszystkie przesłanki, aby zostać włączonym do istniejącej grupy limitowej, *grupa 178.6 Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu*.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest niepewność związana z oszacowaniami liczebności populacji docelowej oraz oszacowania udziałów dawek poszczególnych prezentacji leku Trevicta. Wnioskodawca oparł oszacowania na danych przedstawionych w ramach AWA Xeplion, które charakteryzowały się dużą

niepewnością. Przyjęcie powyższych danych w przedmiotowym opracowaniu wpływa również na wiarygodność wyników oszacowań populacji dla leku Trevicta.

Niemniej jednak, należy wskazać na szereg trudności wpływających na możliwość wykonania wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, takich jak brak długookresowych danych sprzedażowych dla leku Xeplion oraz brak ścisłej kontroli preskrypcji umożliwiającej potwierdzenie występowania udokumentowanego uporczywego braku współpracy chorego. Ponadto, ze względu na indywidualny przebieg choroby i związane z tym trudności m.in. w określeniu stabilności stanu pacjenta pozwalającego na zmianę leczenia, można przypuszczać, że ostateczna populacja pacjentów leczona lekiem Xeplion będzie szersza niż określona wskazaniem refundacyjnym. Powyższe czynniki, mogą wpływać również na niekontrolowane zwiększenie populacji leczonej lekiem Trevicta.

W ramach obliczeń własnych Agencji jako dodatkowy wariant, przeprowadzono oszacowanie populacji docelowej bazując na otrzymanej opinii eksperckiej. W obliczeniach wykorzystano wartości kosztów otrzymane w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez analityków Agencji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (PBAC 2016, SMC 2016 i HAS 2016) dotyczące stosowania palmitynianu paliperydonu we wstrzyknięciach co 3 miesiące w analizowanym wskazaniu. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne, podkreślano brak różnic w porównaniu z palmitynianem paliperydonu stosowanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia), a co za tym idzie nie są spełnione zapisy (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b, c, d, e, g, h Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki analizy post-hoc na podstawie publikacji Weiden 2017. Publikacja oraz badania włączone do przeprowadzonej w niej analizy nie zostały scharakteryzowane w analizie wnioskodawcy.</p>	TAK	<p>W publikacji Weiden 2017 wykorzystano dane z badań Hough 2010 i Berwaerts 2015. Wnioskodawca uzupełnił charakterystykę badania Hough 2010. Pełna charakterystyka badania Berwaerts 2015 była już uwzględniona w analizie.</p>
<p>AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy podstawowej Wnioskodawca przedstawił dwa warianty</p>	TAK	
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	TAK	<p>Przedstawiono wpływ tych parametrów na wyniki analizy.</p>
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	NIE	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza podstawowa Analizy Ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach Analizy Klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości PP3M nad PPIM. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT analiza kosztów-konsekwencji „oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsekwencji/wyników zdrowotnych; • składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt opieki itd.).” <p>Analiza konsekwencji-kosztów nie powinna więc bazować na dostosowaniu analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z zastosowaniem modelu ekonomicznego.</p>	TAK	Uwaga została uwzględniona. Jednakże koszty zaczerpnięto z modelowania przeprowadzone w ramach CUA.
<p>Analiza Wpływu na Budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia); niespełnione są także zapisy § 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie Wnioskodawcy nie przedstawiono zestawienia wyników</p>	TAK	Uwaga została uwzględniona.
<p>Analiza wrażliwości AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Ze względu na fakt, iż scenariusze skrajne AWB oparte są jedynie na danych od zamawiającego wykorzystanych również w oszacowaniach scenariusza podstawowego, należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości z uwzględnieniem innych danych służących do oszacowania liczebności populacji docelowej.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że przyjął dane opublikowane przez AOTMiT w AWA Xeplion i ich wiarygodność nie była wtedy podważana.
<p>1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, jednakże analiza wpływu na budżet nie zawiera wystarczającego wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). Tym samym nie są również spełnione wymogi przedstawione w § 6. ust. 5 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Należy zaznaczyć, iż lek Xeplion i lek Trevicta posiadają tę samą nazwę międzynarodową, podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.</p> <p>Według Agencji w AWB nie wykazano, że droga podania leku Trevicta (taką samą drogą podania posiada lek Xeplion) w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Wyniki analizy post-hoc dotyczącej pacjentów, u których zaprzestano stosowania leku również nie stanowią argumentu wystarczającego dla uzasadnienia utworzenia nowej grupy limitowej.</p> <p>Tym samym informuję, iż niezbędnym jest przeprowadzenie oszacowań uwzględniających włączenie leku Trevicta do istniejącej grupy limitowej: 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p>Oszacowania dotyczące utworzenia dla leku Trevicta nowej grupy limitowej mogą stanowić jedynie wariant dodatkowy analizy.</p> <p>2. Należy przy tym zauważyć, iż strukturę stosowania dawek PP3M w AE i AWB przyjęto zakładając zastępowanie dawek</p>	1. TAK 2. NIE	<p>1. Wnioskodawca przedstawił symulację utworzenia wspólnej grupy limitowej zawierającej leki Rispolept Consta, Xeplion, Trevicta, natomiast nie uwzględnił uwagi odnośnie przyjęcia udziałów w rynku na podstawie komunikatu DGL.</p> <p>2. Wnioskodawca nie uwzględnił udziałów w rynku na podstawie komunikatu DGL, jednak Agencja przychyliła się do wyjaśnienia wnioskodawcy, że dane z komunikatów DGL dla tak krótkiego okresu po wprowadzeniu leku o zmiennym schemacie dawkowania na rynek mogą nie być wiarygodnym źródłem dla szacowania udziałów poszczególnych dawek w rynku.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>równoważnych PP1M. Udział poszczególnych dawek PP1M przyjęto na podstawie AWA Xeplion (7,8% dla dawki 150 mg, 46,8% dla dawki 100 mg oraz 45,4% dla dawki 75 mg). Udziały te nie są zgodne z udziałami rzeczywistymi (dla okresu lipiec 2018 – październik 2018 r.) przedstawionymi w komunikacie DGL z 22 stycznia 2019 r. Według powyższych danych udział poszczególnych prezentacji leku Xepion w rynku prezentuje się następująco: 23,5% dla dawki 75 mg, 36,6% dla dawki 100 mg i 40% dla dawki 150 mg. W związku ze znacznymi rozbieżnościami pomiędzy istniejącymi danymi, a założeniami przedstawionymi w AWA Xeplion, zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie danych pochodzących z komunikatu DGL w oszacowaniach średnich dawek leku Trevicta i Xeplion oraz udziałów w rynku poszczególnych prezentacji ww. leków w analizach AE i AWB, a także w zakresie przyjęcia podstawy limitu.</p>		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W dokumentach Wnioskodawcy nie przedstawiono danych źródłowych, na podstawie których przyjęto:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że przyjęte parametry zostały wypracowane przez twórców modelu centralnego, jednak nie podał informacji na podstawie jakich źródeł.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- Wnioskodawca włączył do analizy uzupełniającej publikację Weiden 2017, stanowiącą analizę *post-hoc*, podczas gdy zgodnie z Wytycznymi „nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*”.

Analiza ekonomiczna:

- Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną techniką użyteczności kosztów. Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w przypadku, gdy „*istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne, przedstawia się analizę minimalizacji kosztów*”. Wnioskodawca dysponuje bezpośrednim porównaniem wnioskowanej technologii i komparatora w postaci randomizowanego badania klinicznego wysokiej jakości (5/5 pkt w skali Jadad, niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach wg skali *Cochrane Collaboration*), w którym nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi terapiami, w związku z czym zalecaną przez Wytyczne techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Analiza wpływu na budżet:

- Liczebność populacji docelowej, którą wzięto pod uwagę w obliczeniach AWB wnioskodawcy przyjęto na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej leku Xeplion opracowanej w 2015 r. Natomiast w AWA Xeplion, liczebność populacji określono na podstawie wyników sprzedażowych innych leków przeciwpsychotycznych dostępnych w postaci o przedłużonym działaniu (olanzapina, rysperydon). Do obliczenia liczby pacjentów, u których zastosowany zostanie produkt Trevicta w przypadku pozytywnej [REDAKTOWANE] Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, *liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana po wydaniu decyzji w zakresie refundacji, należy ocenić poprzez konstruowanie alternatywnych wariantów w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie, oraz różne oszacowania rozpowszechnienia stanu chorobowego*. Nie przedstawiono alternatywnych opcji oszacowania uwzględniających inne źródła danych w zakresie liczebności populacji docelowej.
- [REDAKTOWANE] Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, *w analizie wrażliwości powinny być zatem przetestowane wszelkie niepewności dotyczące szacowania liczebności populacji (np. stopień możliwego nadużywania ocenianej technologii), rozpowszechnienia stosowania poszczególnych technologii (...)*. Nie przeprowadzono obliczeń uwzględniających inne źródła danych w zakresie liczebności populacji docelowej.
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano założeń dotyczących różnych cen wnioskowanego leku.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Berwaerts 2015	Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. i in., Efficacy and Safety of the 3-month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial, <i>JAMA Psychiatry</i> 2015, 72 (8): 830-9
Brasso 2017	Brasso C., Bellino S., Bozzatello P. i in., Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia, <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2017, 13: 2767-2779
Carpiniello 2016	Carpiniello B., Pinna F., Critical appraisal of 3-monthly paliperidone depot injections in the treatment of schizophrenia, <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2016, 10: 1731-42
Chirila 2017	Chirila C., Nuamah I., Woodruff K., Health care resource use analysis of paliperidone palmitate 3 month injection from two phase 3 clinical trials, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017, 33 (6): 1083-1090
DerSarkissian 2018	DerSarkissian M., Lefebvre P., Joshi K. i in., Health Care Resource Utilization and Costs Associated with Transitioning to 3-month Paliperidone Palmitate Among US Veterans, <i>Clin Ther.</i> 2018, 18: 1-13
Emond 2018	Emond B., Joshi K., Khoury A. C. E. i in., Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia Transitioning from Once-monthly to Once-Every-3-months Paliperidone Palmitate, <i>Pharmacoecoon Open.</i> 2018, doi: 10.1007/s41669-018-0089-9
Gentile 2017	Gentile S., Safety concerns associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment. A systematic update, <i>Horm Mol Biol Clin Investig.</i> 2017, doi: 10.1515/hmbci-2017-0004
Hough 2010	Hough D. et. al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study; <i>Schizophrenia Research</i> 116 (2010) 107–117;
Jann 2018	Jann M. W.; Penzak S. R., Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics: An Update and Comparison Between Agents, <i>CNS Drugs</i> 2018), 32 (3): 241-257
Joshi 2017	Joshi K., Lafeuille M. H., Brown B. i in., Baseline characteristics and treatment patterns of patients with schizophrenia initiated on once-every-three-months paliperidone palmitate in a real-world setting, <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017, 33 (10):1763-1772
Kern Sliwa 2018	Kern-Sliwa J., Savitz A., Nuamah I. i in., An assessment of injection site reaction and injection site pain of 1-month and 3-month long-acting injectable formulations of paliperidone palmitate, <i>Perspect Psychiatr Care.</i> 2018, doi: 10.1111/ppc.12267
Kramer 2010	Kramer, M., Simpson, G., Maciulis, V., Kushner, S., Vijapurkar, U., Lim, P., & Eerdeken, M. (2007). Paliperidone Extended-Release Tablets for Prevention of Symptom Recurrence in Patients With Schizophrenia. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> , 27(1), 6–14. doi:10.1097/jcp.0b013e31802dda4a
Lamb 2016	Lamb Y. N., Keating G. M., Paliperidone Palmitate Intramuscular 3-monthly Formulation: A Review in Schizophrenia, <i>Drugs</i> 2016, 76 (16): 1559-1566
Leucht 2003	Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. <i>The Lancet</i> , 379(9831), 2063–2071. doi:10.1016/s0140-6736(12)60239-6
Mauri 2017	Mauri M. C., Reggiori A., Paletta S. i in., Paliperidone for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorders – a drug safety evaluation, <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2017, 16 (3): 365-379
McDonagh 2017	McDonagh M. S., Dana T., Selph S. i in., 33. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review, Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2017, Report No.: 17(18)-EHC031-EF
Savitz 2016	Savitz A. J., Xu H., Gopal S. i in., Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study, <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2016, 19 (7): 1-14
Savitz 2017a	Savitz A.J., Xu H., Gopal S. i in., Paliperidone palmitate 3-month treatment results in symptomatic remission in patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, and noninferiority study, <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2017, 32 (6): 329-336
SIGN 2013	SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <i>Management of schizophrenia</i> , 2013, http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf (data dostępu: 29.11.2018 r.)
Taipale 2017	Taipale H., Mittendorfer-Rutz E., Alexanderson K. i in., Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia, <i>Schizophr. Res.</i> 2017, https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(17)30762-4/fulltext (data dostępu: 25.10.2018 r.)
Tiihonen 2017	Tiihonen J., Mittendorfer-Rutz E., Majak M. i in., Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia, <i>JAMA Psychiatry</i> 2017, 686-693
Weiden 2017	Weiden P.J., Kim E., Bermak J. i in.; Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone, <i>J Clin Psychiatry</i> 2017, 78(7): 813-820
Rekomendacje kliniczne i finansowe	

HAS 2016	HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency Committee, Brief Summary of The Transparency Committee Opinion of 05 October 2016. TREVICTA (paliperidone), antipsychotic, 2016, 1-2
Jerema 2015	Jarema M., Wichniak A., Dudek D., Samochowiec J. et.al, Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu, <i>Psychiatr. Pol.</i> 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.
NICE 2014	NICE, The National Institute for Health and Care Excellence, Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, 2014, https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-inadults-prevention-and-management-pdf-35109758952133 (data dostępu: 04.10.2018 r.)
PBAC 2016	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Paliperidon, Injection, 175, 263, 350, 525 mg, Invega Trinza, Janssen-Cilag Pty Ltd, November 2016, 1-12
PTP 2019	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2; http://psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/Szulc_PsychiatrPolOnlineFirstNr129.pdf (data dostępu: 20.03.2019 r.)
RANZCP 2016	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> 2016, 50 (5): 1-117
SIGN 2013	SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of schizophrenia, 2013, http://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf (data dostępu: 20.03.2018 r.)
SMC 2016	SMC, Scottish Medicines Consortium, Paliperidone palmitate 175mg, 263mg, 350mg, 525mg prolonged release suspension for injection (Trevicta), SMC No. (1181/16), 2016, 1
WFSBP 2013	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. <i>The World Journal of Biological Psychiatry</i> , 2013; 14: 2–44
Pozostałe publikacje	
AWA Latuda	AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, Zlecenie nr 192/2018 w BIP AOTMiT
AWA Xeplion	AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Xeplion (palmitynian paliperidonu) we wskazaniu: Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, Zlecenie nr 087/2015 w BIP AOTMiT
Briggs 2008	Briggs A., Wild D., Lees M. i in., <i>Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2008;6(105).
ChPL Trevicta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trevicta
ChPL Xeplion	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion
DGL 2018	Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (od stycznia do września 2018 roku); http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7298.html .
Einarson 2017a	Einarson T.R., Bereza B.G., Tedouri F., <i>Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic Schizophrenia in the Netherlands</i> , <i>J Med Econ.</i> 2017 Nov;20(11):1187-1199.
Einarson 2017b	Einarson T.R., Bereza B.G., Garcia Linares I., <i>Cost-effectiveness of 3-month paliperidone treatment for chronic Schizophrenia in Spain</i> , <i>J Med Econ.</i> 2017 Oct;20(10):1039-1047.
EMA 2016	EMA, Assessment report: Trevicta; nr procedury: EMEA/H/C/004066/X/0007/G; 01.04.2016 r.
Osborne 2012	Osborne R.H., Dalton A., Hertel J. i in., Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study, <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2012;10:35

Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- Zał. 2. [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.
- Zał. 3. [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.
- Zał. 4. [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA, 14.02.2019 r.
- Zał. 5. [REDACTED] Trevicta (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. MAHTA, 19.12.2018 r.
- Zał. 6. [REDACTED], Uzupelnienie wymagań minimalnych wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leków wraz z załącznikami.