

## Rekomendacja nr 18/2019

z dnia 2 kwietnia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Trevecta (palmitynian paliperydonu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Trevecta (palmitynian paliperydonu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, pod warunkiem obniżenia kosztu rocznej terapii wnioskowaną technologią lekową.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii, pod warunkiem że roczne koszty terapii wnioskowanym lekiem, nie będą wyższe niż roczny koszt terapii finansowanym obecnie ze środków publicznych palmitynianem paliperydonu stosowanym raz w miesiącu.

W procesie wyszukiwania dowodów naukowych, na potrzeby analizy klinicznej, odnaleziono 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną (Savitz 2016) porównujące palmitynian paliperydonu stosowany raz na 3 miesiące (PP3M) i palmitynian paliperydonu stosowany 1 raz w miesiącu (PP1M). Wyniki badania wskazują na brak różnic istotnych statystycznie, w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (taki jak: odsetek chorych bez nawrotu), co potwierdza hipotezę badania (non-inferiority). Należy mieć jednak na uwadze ograniczenie analizy klinicznej, m.in interwencja w badaniu Savitz 2016, ze względu na dawkowanie nie w pełni odpowiada wnioskowanej interwencji, również populacja docelowa z badania nie jest w pełni zgodna z wnioskowaną (lek Trevecta byłby refundowany u pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym co miesiąc (lek Xeplion), którego wskazany jest w określonej subpopulacji pacjentów).

W analizie uzupełniającej opartej na wynikach analizy post-hoc zawarte w publikacji Weiden 2017 wykazano istotną statystycznie 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. Publikacja Weiden 2017 jest jednak analizą post-hoc, w związku z czym wyniki należy traktować z ostrożnością.

W ramach bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do 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 istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść wnioskowanej interwencji. Odnotowano IS różnicę na niekorzyść wnioskowanej interwencji w zakresie zmniejszenia masy ciała ≥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.

Uwzględniając powyższe wyniki należy uznać, że skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, w porównaniu do komparatora, są zbliżone.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki wskazują, że wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 r. w sytuacji gdy dowody naukowe potwierdzają porównywalną efektywność wnioskowanej technologii z komparatorem, powinna zostać przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów.

Według przeprowadzonej przez Agencję analizy minimalizacji kosztów, inkrementalny koszt wynikający z oszacowań własnych Agencji wynosi [redacted]

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii lekowej w tym samym wskazaniu.

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Trevicta. Założenie to jednak jest sprzeczne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, ponieważ lek Trevicta zawiera tę samą substancję czynną, a co za tym idzie 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 paliperidon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,315 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281465; Proponowana cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Trevicta (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 1,75 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281472; Proponowana cena zbytu netto: [redacted] PLN;

- Trevica (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489; Proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek dostępny w aptece na receptę w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10: F20) jest zaburzeniem lub grupą zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenia procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej.

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycją genetyczną, jednak na podstawie dzisiejszego poziomu nauki, nie można ich jednoznacznie określić.

Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego. Rzadziej występują: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Występowanie więcej niż kilku objawów jednocześnie jest rzadkie, natomiast schizofrenia często występuje z innymi chorobami somatycznymi i zaburzeniami psychicznymi.

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.

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

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (Kiejna 2014) – 30 (Biała Księga 2011) na 100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii. 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.

## **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparator dla ocenianej technologii lekowej w analizowanym wskazaniu, wybrano palimitynian paliperydonu o przedłużonym działaniu we wstrzyknięciach podawanych 1 raz na miesiąc (produkt leczniczy Xeplion).

Wybór komparatora został uznany za zasadny i zgodny z wytycznymi. Ponadto biorąc pod uwagę szczegółowe wskazanie rejestracyjne leku Trevicta – lek może być stosowany jedynie po ustabilizowaniu chorego z zastosowaniem paliperydonu podawanego we wstrzyknięciach co miesiąc, który z kolei może być stosowany u pacjentów ustabilizowanych na terapii paliperydonem lub rysperydonem. Jediną obecnie refundowaną technologią medyczną, która mogłaby zostać zastąpiona przez wnioskowaną, jest produkt leczniczy Xeplion.

Wnioskodawca, jako komparator dodatkowy wskazał placebo. Uwzględniając odnalezione badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo z podstawowym komparatorem, w opracowaniu Agencji nie uwzględniono wyników porównania z placebo.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Trevicta zawiera substancję czynną palimitynian paliperydonu w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Opakowania zawierają 1 ampułko-strzykawkę w 3 możliwych dawkach: 263 mg, 350 mg, 525 mg (po 200 mg substancji czynnej na 1 ml zawiesiny). Produkt leczniczy Trevicta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania domięśniowego.

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości klasycznych neuroleptyków. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT<sub>2</sub> i dopaminergicznymi D<sub>2</sub>. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H<sub>1</sub>-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+) - i (-) - paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym. Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Trevicta, lek we wstrzyknięciach podawanych co 3 miesiące jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palimitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z rejestracyjnym, natomiast należy mieć na uwadze, że konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Trevicta po wcześniejszym ustabilizowaniu choroby na PP1M. Wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Xeplion (zawierającego PP1M) jest ograniczone do pacjentów uporczywie niewspółpracujących.

## **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych:

- 1 badanie randomizowane:
  - Savitz 2016, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe; interwencja: paliperydon podawany co 3 miesiące (PP3M) + PLC w miesiącach, w których nie podawano PP3M; komparator: paliperydon podawany co miesiąc (PP1M); pacjenci jednocześnie otrzymywali wiele innych leków oprócz przeciwpsychotycznych; liczebność populacji: PP3M – 504 osoby, PP1M – 512 osoby; okres obserwacji: etap skryningowy – 3 tygodnie, etap otwarty – 17 tygodni, etap zaślepienia – 48 tygodni; hipoteza badania: non- inferiority.

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona według narzędzia Cochrane Collaboration. W ramach wszystkich ocenianych domen, ryzyko wystąpienia błędu było niskie.

Wyniki były analizowane w populacjach:

- PP (ang. *per protocol*) – populacja zgodna z protokołem badania;
  - ITT (ang. *intention-to-treat*) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;
  - mITT (ang. *modified intention-to-treat*) – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem.
- 3 badania obserwacyjne odnoszące się do skuteczności praktycznej (jednoramienne kohortowe, wieloośrodkowe, retrospektywne):
    - Der Sarkissian 2018: informacje pochodzą z rejestru VHA (System opieki zdrowotnej nad weteranami (ang. *Veterans Health Administration*)) od września 2015 do kwietnia 2017 roku; interwencja: PP3M (konwersja z PP1M); liczebność populacji: 277 osób; okres obserwacji: 6 miesięcy przed i 6 miesięcy po podaniu PP3M;
    - Emond 2018: informacje pochodzą z rejestru Medicaid od stycznia 2014 do kwietnia 2017 roku; interwencja: PP3M (konwersja z PP1M); liczebność populacji: 578; okres obserwacji: 12 miesięcy przed i 12 miesięcy po podaniu PP3M;
    - Joshi 2017: informacje pochodzą z rejestrów medycznych i farmaceutycznych od maja 2014 r. do września 2016 r.; interwencja: PP3M (konwersja z PP1M); liczebność populacji: 1545; okres obserwacji: I etap: 12 miesięcy przed datą pierwszego podania PP3M, II etap od podania PP3M do ostatniego wpisu w rejestrze dotyczącego danego chorego lub daty odcięcia.

Ocena badań obserwacyjnych została przeprowadzona 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.

Dodatkowo włączono analizę *post-hoc* danych z trzech kohort chorych w publikacji Weiden 2017 – chorzy włączeni do analizy ukończyli otwarty etap stabilizacji w badaniach dla: paliperydonu (PP) stosowanego doustnie (Kramer 2007), PP1M (Hough 2010) lub PP3M (Berwaerts 2015), a następnie zostali przydzieleni do grupy PLC w fazie podwójnie zaślepienia tych badań. Do analizy włączono 101 pacjentów stosujących wcześniej PP3M i 203 pacjentów stosujących wcześniej PP1M. Badanie Weiden 2017 stanowiło analizę *post-hoc*, w związku z czym jego ocena nie była możliwa.

#### Pomiar efektów terapii

Do oceny skuteczności leczenia posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- 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. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- SANS (*Scale for Assessment Negative Symptoms*) – Skala do oceny objawów negatywnych składająca się z 4 grup objawów: sptyczenie/ 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.

W badaniu Savitz 2016, za klinicznie istotny punkt końcowy związany z przebiegiem choroby, uznano nawrót choroby. W badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy odnoszący się do nawrotu choroby uznano odsetek chorych bez nawrotu choroby, który raportowano na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania. Nawrót choroby został zdefiniowany jako:

- 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.

Remisja objawowa choroby została zdefiniowana jako spełnienie przez chorego kryteriów remisji Andreasena, tj. uzyskanie wyniku ≤ 3 punktów w wybranych domenach skali PANSS. Podczas wszystkich ocen w czasie ostatnich 6 mies. (26 tyg.) etapu zaślepionego, z dopuszczalnym jednym odchyleniem wyniku. Wyniki zbierano co 4 tyg.

Remisję funkcjonalną określano na podstawie skali PSP i definiowano jako uzyskanie wyniku >70 punktów w czasie ostatnich 6 miesięcy etapu zaślepionego badania, bez odchyień. Wyniki zbierano co 12 tyg., w tym na początku etapu zaślepionego badania i na końcu badania.

Odpowiedź kliniczna została zdefiniowana jako co najmniej 20%-owa redukcja wyniku dla skali PANSS w momencie zakończenia podwójnie zaślepionego etapu badania w stosunku do wartości baseline.

### Skuteczność

Savitz 2016

Porównanie PP3M vs PP1M wykazało, że:

- Odsetek chorych bez nawrotu
  - Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w populacjach PP (91,2% (PP3M) vs 90% (PP1M)) oraz mITT w okresie obserwacji 48 tygodni.
- Częstość występowania nawrotu chorych
  - Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami w populacji PP (8,1% (PP3M) vs 9,2% (PP1M)) oraz mITT (7,9% (PP3M) vs 9,2% (PP1M)) w okresie obserwacji 48 tygodni.

Nawrót choroby najczęściej charakteryzował się: wzrostem  $\geq 25\%$  w ogólnym wyniku PANSS i hospitalizacjami psychiatrycznymi.

- Remisja
  - W odniesieniu do remisji objawowej choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami PP3M vs PP1M (58,4% vs 59,2%) w okresie obserwacji 26 tygodni;
  - W odniesieniu do remisji funkcjonalnej choroby nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami PP3M vs PP1M (27,3% vs 30,1%) w okresie obserwacji 26 tygodni.

Analiza łączna remisji objawowej oraz funkcjonalnej również nie wykazała różnicy istotnej statystycznie.

- Objawy schizofrenii
  - W odniesieniu do poprawy wyników w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych dla grupy PP3M oraz PP1M, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w okresie obserwacji 48 tygodni.
- Odpowiedź kliniczna
  - W odniesieniu do zmiany wyniku ogółem w skali PANSS o mniej niż lub o co najmniej 20%, 30% i 40% nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami PP3M oraz PP1M w okresie obserwacji 48 tygodni.

### Analiza uzupełniająca

Analiza uzupełniająca przeprowadzona na podstawie publikacji Joshi 2017, Der Sarkission 2018 oraz Emond 2018 dotyczyła stosowania się chorych leczonych PP3M do zaleceń terapeutycznych.

Stosowanie się do zaleceń lekarskich mierzono za pomocą:

- MPR (ang. *medication possession ratio*) – współczynnika ilustrującego stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich (średnia wartość, częstość MPR  $\geq 80$ );
- PDC (ang. *proportion of days covered*) – odsetka dni, w których chory zażywał leki (średnia wartość, częstość PDC  $\geq 80$ ), adherencji.

W analizie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do powyższych punktów końcowych.

#### Joshi 2017

Wskazano, że w badaniu 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  $\geq 12$  miesięcy w grupie kontrolnej) zdecydowano się nie obliczać różnicy między grupami.

#### Der Sarkissian 2018

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę 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 istotnych statystycznie 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:

Różnice istotne statystycznie 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.

Różnice istotne statystycznie między grupami na niekorzyść PP3M vs PP1M w zakresie:

- czasu trwania pobytu chorego w ośrodku zajmującym się zdrowiem psychicznym,

Brak różnic istotnych statystycznie 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.



### Weiden 2017

Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii palmitynianem paliperydonu stanowił główny punkt końcowy.

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami pacjentów, którzy przegrali leczenie PP3M i PP1M na korzyść wnioskowanej interwencji (mediana=395 vs mediana=172) w zakresie czasu do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii - HR=0,48 (95% CI: 0,334; 0,691). 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.

### *Bezpieczeństwo*

#### Savitz 2016

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami PP3M vs PP1M w odniesieniu do:

- Zgonów:
  - Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące go zgonu ogółem (0,2% vs 0,6%);
  - Zgon z powodu próby samobójczej (0% vs 0,2%);
  - Nagły zgon (0% w obu grupach).
- Zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, możliwie związanych z badanym lekiem (41,7% vs 40,8%);
- Ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia:
  - Ogółem (5,2% vs 7,2%);
  - Prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem (3% vs 2,5%).
- Zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia:
  - Ogółem (67,9% vs 66,4%);
  - Związanych z zakażeniami pasożytniczymi:
    - Ogółem (16,3% vs 15,8%);
    - Zapaleniami jamy nosowo-gardłowej (7,1% vs 6,4%).
  - Zaburzenia psychiczne:
    - Ogółem (17,7% vs 16,6%);
    - Lęk (5,4% vs 4,7%).
  - Zaburzenia układu nerwowego:
    - Ogółem (13,1% vs 13,1%);
    - Ból głowy (3,6% vs 5,1%).
  - Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (10,1% vs 6,8%)
  - Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych:
    - Ogółem (28,4% vs 29,7%);
    - Wydłużenie odstępu QTcF:

- $\leq 30$  ms (88,1% vs 93,9%);
  - $>30-60$  ms (11,7% vs 5,9%).
- Maksymalne wydłużenie odstępu QTcLD  $>30-60$  ms względem średniej wartości przed przyjęciem dawki leku (9,9% vs 5,9%).

Odnotowano istotnie statystycznie niższe o 52% prawdopodobieństwo wystąpienia wydłużenia odstępu QTcF  $\leq 30$  ms w grupie PP3M niż w grupie PP1M.

Odnotowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia w grupie PP3M w porównaniu do grupy PP1M:

- wydłużenia odstępu QTcF  $>30-60$  ms ponad 2-krotnie: OR=2,13 (95% CI: 1,34; 3,39);
- maksymalne wydłużenie odstępu QTcLD  $>30-60$  ms względem średniej wartości przed przyjęciem dawki leku o blisko 1,8 razy: OR=1,77 (95% CI: 1,10; 2,85);
- Zmniejszenie masy ciała  $\geq 7\%$  o ponad 1,8 razy: OR=1,82 (95% CI: 1,05; 3,16).

Nie odnotowano w żadnej z grup ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, związanych z: wydłużeniem odstępu QT, częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, prolaktyną, zwiększeniem masy ciała oraz stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Przedstawiono również wyniki dotyczące hospitalizacji – wskaźniki hospitalizacji w zależności od przyczyny oraz prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji. Wskaźniki hospitalizacji w zależności od przyczyny przyjmowały zbliżone wartości.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego Trevicta do działań niepożądanych obserwowanych:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: bezsenność;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, grypa, hiperprolaktynemia, hiperglikemia, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu, pobudzenie, depresja, lęk, parkinsonizm, akatyzja, sedacja/senność, dystonia, zawroty głowy, dyskineza, drżenie, ból głowy, tachykardia, nadciśnienie, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból w jamie brzusznej, wymioty, nudności, zaparcia, biegunka, niestrawność, ból zęba, zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców, ból stawów, brak miesiączki, mlekotok, gorączka, astenia, 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.

W bazie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) odnaleziono dane na temat 37 189 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia paliperidonem. 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).

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).

Nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA). Natomiast z informacji odnalezionych na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA), niewymienione w ChPL Trevicta ostrzeżenia wskazywały na:

- zmiany metaboliczne mogące zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych czy naczyniowo-mózgowych,
- możliwość upośledzenia funkcji poznawczych i motorycznych.

Odnaleziono również komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) 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 tęczówki (IFIS, ang. *intraoperative floppy iris syndrome*). Informacja ta znajduje się także w ChPL Trevicta.

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Interwencja w badaniu Savitz 2016 nie w pełni odpowiada wnioskowanej interwencji. W badaniu Savitz 2016 przyjmowano PP1M m.in. w dawce 50 mg, która jest niedostępna w Polsce, a także PP3M m.in. w dawce 175 mg, która nie jest wnioskowana. 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.
- Populacja w badaniu Savitz 2016 również nie w pełni odpowiada wnioskowanej, ponieważ lek Trevicta byłby refundowany u pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym co miesiąc (lek Xeplion), którego wskazanie obejmuje leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. W kryteriach włączenia do badania nie zawarto warunku dotyczącego udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.
- 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. Badanie Weiden 2017 stanowi analizę *post-hoc* z 3 badań RCT. Zdecydowano się je przedstawić, ponieważ opisuje ono istotny w analizie ocenianego problemu zdrowotnego punkt końcowy, jakim jest czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu stosowania PP3M oraz PP1M. Analogicznie część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie publikacji Savitz 2017a, stanowiącej analizę *post-hoc* do badania Savitz 2016, zostały one jednak włączone z uwagi na uzupełnienie danych zawartych w głównej publikacji.
- Pacjenci 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, tym samym dopuszczenie 2 zmian nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy.”
- Część wyników została odczytana z wykresów, co stanowi ograniczenie metodologiczne w niniejszej analizie i rodzi ryzyko błędu. 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).

- 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 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.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

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

W ramach oceny opłacalności przedstawiono analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) oraz minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).

Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym (obejmującym 50 lat). W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków; koszty przepisania i podania leków; koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej.

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

#### CUA

[Redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

- z perspektywy NFZ [Redacted]

[Redacted]

- z perspektywy NFZ [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

Wnioskodawca odstąpił od wykonywania analizy probabilistycznej ze względu na potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR.

## CMA

Ze względu na zastrzeżenia odnośnie przyjętej przez wnioskodawcę metodyki przeprowadzenia tych oszacowań (uwzględniono koszty pochodzące z modelu CUA opierające się na założeniu o [redacted] oraz różnicach w czasie do nawrotu po zaprzestaniu stosowania leczenia), wyniki CMA wnioskodawcy nie zostały uwzględnione w niniejszej rekomendacji, natomiast w obliczeniach własnych Agencji, przyjęto dane pochodzące z analizy wnioskodawcy, dotyczące kosztów leku i wizyt.

## Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- model wnioskodawcy pomija możliwość stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych (oprócz kłozapiny), 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. Uwzględnienie stosowania tych leków w ryczałcie za hospitalizację u pacjentów doświadczających nawrotów nie jest wystarczające, ponieważ stabilizacja chorego może być procesem długotrwałym, przebiegającym również po wyjściu ze szpitala
- 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]

- 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, więc wnioski wysnute na tej podstawie powinny być traktowane z ostrożnością. Tym samym oparcie modelu ekonomicznego wnioskodawcy na tych wynikach budzi zastrzeżenia.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Założenia CMA uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji obejmują:

- 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);**

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

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących przewagę leku Trevicta w zakresie skuteczności nad komparatorem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Ceny zbytu netto zgodne z art. 13:

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- [redacted] pacjentów w 1 roku;
- [redacted] pacjentów w 2 roku;

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty przepisania i podania leków; koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej. Jako koszty nieróżniące uznano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniając poziom odpłatności dla pacjenta, tj. bezpłatny do limitu finansowania, perspektywę NFZ oraz wspólną, potraktowano jako tożsamą.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ oraz wspólnej [redacted]:
  - [redacted] mln PLN w 1 roku;
  - [redacted] mln PLN w 2 roku;
- Z perspektywy NFZ oraz wspólnej [redacted]:
  - [redacted] mln PLN w 1 roku;
  - [redacted] mln PLN w 2 roku;

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych [redacted]



### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted] Jednocześnie należy zauważyć, iż w otrzymanej opinii eksperckiej wskazano, iż około 30-40% pacjentów obecnie leczonych PP1M będzie mogło rozpocząć stosowanie leku Trevicta [redacted]
- 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]
- Koszty ocenianej terapii oraz pozostałe parametry modelu zaczerpnięto z analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy. W związku z powyższymi uwagami oraz ograniczenia wskazane w tym zakresie w ramach AE są zasadne dla oszacowań przedstawionych w ramach analizy wpływu na budżet. 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 Agencji jest nieuzasadnione.
- Obliczenia wykonano przy założeniu proponowanego przez wnioskodawcę utworzenia 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]
- Zgodnie z ChPL, Xeplion może być stosowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem, natomiast wskazanie refundacyjne zawęża populację do pacjentów, u których wystąpił nawrót objawów psychotycznych 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.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Analitycy 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 eksperta opinii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Jednocześnie, należy wskazać, iż dane wykorzystane do oszacowania populacji bazują głównie na opinii eksperckiej, co wpływa niepewność uzyskanych wyników.

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

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla poszczególnych prezentacji leku Trevicta wynosi: [REDAKTOWANE] PLN za opakowanie zawierające 263 mg substancji czynnej, [REDAKTOWANE] PLN za opakowanie zawierające 350 mg substancji czynnej [REDAKTOWANE] PLN za opakowanie zawierające 525 mg substancji czynnej.

[REDAKTOWANE] 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 Xepolion: 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych dotyczących schizofrenii:

- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2019;
- LPIIG 2012 (Zalecenia Konsultanta Krajowego w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, Jarema 2015);
- NICE 2014 (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- SIGN 2013 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Szkocja;
- WFSBP 2013 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) – ogóln światowa;

- RANZCP 2016 (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) – Australia i Nowa Zelandia.

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). W 4 ww. rekomendacjach jako jedną z opcji tej formy terapii wymieniono paliperidon.

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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje:

- PBAC 2016 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- SMC 2016 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja;
- HAS 2016 (Haute Autorité de Santé) – Francja.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Trevicta jest aktualnie finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano), w tym w 7 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. Zgodnie z przedstawionymi informacjami w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4491.2018.4.KK; PLR.4600.4492.2018.4.KK, PLR.4600.4493.2018.4.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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; Trevica (paliperidonum), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg (200 mg/ml), 1 amp.-strzyk. 2,625 ml + 2 igły, kod EAN: 5909991281489 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 21/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Trevicta (paliperidonum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Trevicta (paliperidonum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

2. Raport nr nr OT.4330.1.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne. Analiza weryfikacyjna