



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków
zawierających substancję czynną paliperidon w
postaciach o przedłużonym uwalnianiu**

Opracowanie dla Rady Przejrzystości

Nr: OT.4225.1.2021

Data ukończenia: 09 kwiecień 2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D-5L	kwestionariusz do oceny jakości życia
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
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
TTTS	czas do uzyskania powodzenia leczenia (ang. <i>time to achieving treatment success</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
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 technologii medycznych.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Historia korespondencji w sprawie	5
2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji	6
2.3. Charakterystyka preparatu Xeplion/ Trevicta	8
2.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny	15
3.1. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1.1. Przegląd Agencji	15
3.1.1.1. Opis metodyki przeglądu	15
3.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
3.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
3.1.1.4. Dane na podstawie AWA OT.4350.19.2015	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany	20
5. Źródła	21

1. Informacje o zleceniu

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.03.2021
przekazującego zlecenie PLR.4500.13.2021.KK

Na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w związku z art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) - zlecenie dotyczy wydanie opinii przez Radę Przejrzystości w sprawie utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leków zawierających substancję czynną paliperidon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu

Oceniana technologia i podmiot odpowiedzialny:

- Produkty lecznicze zawierających substancję czynną paliperidon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu:
 - Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg
 - Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg
 - Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg
 - Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg
 - Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg
 - Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg
 - Podmioty odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV
-

Kategoria dostępności refundacyjnej leku (zgodnie z art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Proponowana zmiana:

- utworzenie odrębnej grupy limitowej
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Historia korespondencji w sprawie

Pismem z dnia 5 marca 2021 r. znak PLR.4500.13.2021.KK (data wpływu do AOTMiT 12.03.2021 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w związku z art. 31 s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) zlecił Radzie Przejrzystości wydanie opinii w sprawie utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leków zawierających substancję czynną paliperidon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu.

Kolejnym pismem z dnia 08 kwietnia 2021 r. znak PLR.4500.13.2021.3.KK (data wpływu do AOTMiT 08.04.2021 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) zmodyfikowało treść wcześniejszego zlecenia, prosząc o przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących porównania skuteczności klinicznej paliperidonu i risperidonu w terapii schizofrenii w kontekście utworzenia oddzielnej grupy limitowej dla leków zawierających substancję czynną paliperidon - do dnia 9 kwietnia 2021 r.

Jednocześnie, na podstawie art. 15 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie substancji wyodrębnienia leków zawierających paliperidon do oddzielnej grupy limitowej, przy przyjęciu jako termin wpływu zlecenia daty 9 kwietnia 2021 r.

2.2. Obecne i proponowane warunki refundacji

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), produkty lecznicze Trevicta i Xeplion są refundowane w ramach listy A (leki dostępne w aptece na receptę) w grupie limitowej „178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postacie o przedłużonym uwalnianiu”. Do ww. grupy limitowej włączono również produkt leczniczy Rispolept Consta (risperidonum). Charakterystykę leków włączonych grupy limitowej 178.6 oraz warunki ich refundacji na podstawie odpowiednich ChPL i Obwieszczenia MZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Produkty lecznicze refundowane w ramach grupy limitowej 178.6, „Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postacie o przedłużonym uwalnianiu”. Koszty podano w PLN.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji refundacyjnej	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania do stosowania [ChPL]	PO	WDŚ
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	1 amp.-strz. 1,315ml + 2 igły	05909991281465	2020-01-01	3372,13	3540,74	3612,32	3612,32	Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc	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	Bezpłatny do limitu	0,00
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	1 amp.-strz. 1,75ml + 2 igły	05909991281472	2020-01-01	4487,62	4712,00	4797,83	4797,83				0,00
Paliperidonum	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	1 amp.-strz. 2,625ml + 2 igły	05909991281489	2020-01-01	6731,42	7067,99	7182,50	7182,50				0,00
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861194	2020-09-01	1270,81	1334,35	1379,23	1379,20	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	Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperydonem lub rysperydonem. U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperydon lub rysperydon, można stosować produkt leczniczy Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za	Bezpłatny do limitu	0,03
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861200	2020-09-01	1919,79	2015,78	2068,85	2068,80				0,05
Paliperidonum	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	1 amp.-strz. + 2 igły	05909990861187	2020-09-01	949,86	997,35	1034,42	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 a zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058227	2019-01-01	288,90	303,35	323,43	319,26	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychiatryczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.		
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania a zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058128	2019-01-01	433,35	455,02	478,89	478,89		Produkt Rispolept Consta jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwp psychiatrycznymi.	ryczałt	7,37
Risperidonum	Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania a zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058029	2019-01-01	577,80	606,69	634,36	634,36			ryczałt	3,20

CD - Cena detaliczna; CHB - Cena hurtowa brutto; PO - Poziom odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - Wysokość limitu finansowania.

Komentarz Agencji:

Analizując zapisy wskazań rejestracyjnych można wskazać, że produkty lecznicze Trevicta i Xeplion są stosowane po uprzednim zastosowaniu terapii opartej na paliperidonie lub rysperydonie (Rispolept Consta).

Proponowana zmiana polega na utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancję czynną paliperidon w postaciach o przedłużonym uwalnianiu.

Zgodnie z art. 15 ust 3 pkt 1 ustawy o refundacji po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

2.3. Charakterystyka preparatu Xeplion/ Trevicta

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Xeplion	Trevicta
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/672/001-006 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2015	EU/1/14/971/007, EU/1/14/971/008, EU/1/14/971/009, EU/1/14/971/010 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 grudzień 2014
Kod ATC	N05AX13	
Substancja czynna	palmitynian paliperidonu	
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Xeplion jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u stabilnych dorosłych pacjentów leczonych paliperidonem lub rysperydonem. U wybranych dorosłych pacjentów ze schizofrenią, którzy reagowali wcześniej na doustny paliperidon lub rysperydon, można stosować produkt leczniczy Xeplion bez uprzedniej stabilizacji za pomocą terapii doustnej, jeśli objawy psychotyczne są łagodne do umiarkowanych i wskazana jest terapia w postaci długodziałających iniekcji.	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
Dawkowanie	Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (8. dzień). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu. Po podaniu drugiej dawki inicjującej comiesięczne dawki podtrzymujące można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladowego.	U pacjentów ustabilizowanych klinicznie palmitynianem paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (preferowany okres leczenia co najmniej cztery miesiące) i nie wymagających dostosowania dawki, można zmienić terapię na palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące.
Droga podania	Do stosowania domięśniowego.	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paliperidon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperidon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT ₂ i dopaminergicznymi D ₂ . Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H ₁ -histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)-paliperidonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym. Paliperidon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperidon jest silnym antagonistą receptorów D ₂ , co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kateleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperidonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.	

Metabolizm i eliminacja	Mediana pozornego okresu półtrwania paliperidonu po podaniu produktu leczniczego Xeplion w dawce z zakresu 25-150 mg wynosiła od 25 do 49 dni.	Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, mediana pozornego okresu półtrwania paliperidonu po podaniu produktu leczniczego TREVICTA w dawce z zakresu 175-525 mg wynosiła od 84 do 95 dni po iniekcjach do mięśnia naramiennego i od 118 do 139 dni po iniekcjach do mięśnia pośladkowego.
Porównanie iniekcji długodziałającego palmitynianu paliperidonu do doustnego paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu	<p>Produkt leczniczy Xeplion opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperidon przez miesiąc, podczas gdy paliperidon doustny o przedłużonym uwalnianiu jest podawany codziennie. Początkowy schemat dawkowania produktu leczniczego Xeplion (150 mg/100 mg do mięśnia naramiennego w 1. dniu/8. dniu) ma na celu szybkie osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia paliperidonu podczas rozpoczynania terapii bez dodatkowego stosowania leku doustnie.</p> <p>Ogólnie, całkowite stężenia początkowe produktu leczniczego Xeplion znajdują się w zakresie ekspozycji obserwowanym po podaniu doustnym dawki 6-12 mg paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie schematu początkowego dawkowania produktu leczniczego Xeplion umożliwiło pacjentom zachowanie zakresu ekspozycji odpowiadającego doustnej dawce 6-12 mg paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu, nawet w dniach przed podaniem dawki (8. dzień i 36. dzień). Z powodu różnic między średnimi profilami farmakokinetycznymi tych dwóch produktów leczniczych, należy zachować ostrożność podczas bezpośredniego porównywania ich właściwości farmakokinetycznych.</p>	Produkt leczniczy TREVICTA opracowano w taki sposób, że dostarcza paliperidon przez 3 miesiące, podczas gdy palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach co 1 miesiąc dostarcza paliperidon przez miesiąc. Po podaniu produktu leczniczego TREVICTA w dawkach 3,5 razy większych niż odpowiadająca im dawka palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (patrz punkt 4.2), ekspozycja na paliperidon była podobna do tej uzyskanej po podaniu odpowiadającej im dawki paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc, jak również odpowiadających im dawek paliperidonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanych raz na dobę. Zakres ekspozycji na produkt leczniczy TREVICTA mieści się w zakresie ekspozycji zatwierdzonych mocy paliperidonu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Źródło: ChPL Xeplion/ Trevicta

Produkt leczniczy Risperlept Consta (rysperydon)

Wskazanie rejestracyjne

Produkt Risperlept Consta jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u pacjentów aktualnie leczonych doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Dawkowanie

Dawka początkowa: Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

U pacjentów przyjmujących stałą dawkę rysperydonu doustnie, przez co najmniej dwa tygodnie należy rozważyć następujący schemat przestawiania. Pacjenci leczeni dawką 4 mg lub mniejszą doustnego rysperydonu podawanego doustnie powinni otrzymywać 25 mg produktu Risperlept Consta, natomiast u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami należy rozważyć większą dawkę produktu Risperlept Consta – 37,5 mg.

U pacjentów nieprzyjmujących aktualnie rysperydonu doustnie, należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia rysperydonem doustnie - przed wyborem początkowej dawki domięśniowej. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg produktu Risperlept Consta, co dwa tygodnie. U pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć większą dawkę produktu Risperlept Consta – 37,5 mg.

Należy zapewnić wystarczająco skuteczną terapię doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia po wykonaniu pierwszej iniekcji produktu Risperlept Consta.

Risperlept Consta nie powinien być stosowany w ostrym pogorszeniu schizofrenii bez zapewnienia wystarczająco skutecznej terapii doustną postacią rysperydonu lub poprzednim lekiem przeciwpsychotycznym w trakcie trzytygodniowego okresu opóźnienia od wykonania pierwszej iniekcji produktu Risperlept Consta.

Dawka podtrzymująca: Dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie.

Dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki - 37,5 mg lub 50 mg. Dawek nie należy zwiększać częściej, niż raz na 4 tygodnie. Wyników zwiększenia dawki należy oczekiwać najwcześniej po trzech tyg odniach od podania pierwszej iniekcji zawierającej zmienioną dawkę. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści po podaniu dawki 75 mg. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 50 mg podawanych co dwa tygodnie.

Mechanizm działania

Rysperydon jest wybiórczym antagonistą monoaminergicznym o unikatowych właściwościach. Charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów serotonergicznym 5-HT₂ i dopaminergicznym D₂. Rysperydon wiąże się również z receptorami alfa-1-adrenergicznymi i, z mniejszym powinowactwem, z receptorami histaminergicznymi H₁ i receptorami α -2-adrenergicznymi. Rysperydon nie wykazuje powinowactwa do receptorów cholinergicznym. Choć rysperydon jest silnym antagonistą receptorów D₂, co wiąże się z korzystnym wpływem na wytwórcze objawy schizofrenii, w mniejszym stopniu ogranicza aktywność motoryczną i wywołuje katalepsję niż klasyczne neuroleptyki. Zrównoważone ośrodkowe działanie antagonistyczne na receptory serotonergiczne i dopaminergiczne może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych i rozszerzyć oddziaływanie terapeutyczne na objawy negatywne i zaburzenia afektywne występujące w przebiegu schizofrenii.

Grupa ATC

N05AX08.

Eliminacja

Okres półtrwania czynnej frakcji przeciwpsychotycznej wynosił 16,7 godzin u młodych dorosłych, 24,9 godzin u dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,5 razy dłuższy niż u młodych dorosłych), oraz 28,8 godzin u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (lub był około 1,7 razy dłuższy niż u młodych dorosłych).

2.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt Trevicta (paliperidonum) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2019 r. a produkt leczniczy Xeplion (palmitynian paliperidonu) w 2015 i 2013 roku.

W 2019 r. zarówno w opinii Rady Przejrzystości jak i rekomendacji Prezesa Agencji uważano za zasadne objęcie refundacją objęcie refundacją produktu Trevicta (paliperidonum) w ramach istniejącej grupy limitowej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

W 2015 r. w rekomendacji Prezesa Agencji uznano za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej, natomiast w 2013 r. uznano za zasadne objęcie refundacją produktu Xeplion (palmitynian paliperidonu) w ramach odrębnej grupy limitowej. W Stanowisku Rady Przejrzystości oraz w rekomendacji Prezesa Agencji z 2015 r. przedstawiono odmienny pogląd na temat grupy limitowej dla preparatu Xeplion (palmitynian paliperidonu).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Enstilar

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Trevicta (paliperidonum)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <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, <p>we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Agencja dwukrotnie oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego zawierającego paliperidon – Xeplion. Oceniano możliwość jego finansowania u pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Stanowiska i rekomendacje wydane przez Agencję były pozytywne. 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 paliperidon do stosowania pozajelitowego - postaciach o przedłużonym uwalnianiu, refundowane są produkty lecznicze Xeplion (75 mg, 100 mg, 150 mg), zawierające substancję</p>

	<p>czynną palmitynian paliperidonu podawany 1 raz w miesiącu (taka sama substancja czynna i postać jak w przypadku produktu Trevicta).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa nr 18/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 roku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Trevicta (palmitynian paliperidonu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, pod warunkiem obniżenia kosztu rocznej terapii wnioskowaną technologią lekową.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>„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 paliperidonu stosowanym raz w miesiącu. W procesie wyszukiwania dowodów naukowych, na potrzeby analizy klinicznej, odnaleziono 1 randomizowane badanie z grupą kontrolną (Savitz 2016) porównujące palmitynian paliperidonu stosowany raz na 3 miesiące (PP3M) i palmitynian paliperidonu 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 Trevicta byłby refundowany u pacjentów ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym co miesiąc (lek Xeplion), którego wskazany jest w określonej subpopulacji pacjentów).</p> <p>W analizie uzupełniającej opartej na wynikach analizy post-hoc zawarte w publikacji Weiden 2017 wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami pacjentów, którzy przerwali 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.</p> <p>W ramach bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zgonów, zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, możliwe związane 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 $\geq 7\%$, 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.</p> <p>Uwzględniając powyższe wyniki należy uznać, że skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, w porównaniu do komparatora, są zbliżone.</p> <p>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.</p> <p>(...)</p> <p>Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii lekowej w tym samym wskazaniu.</p> <p>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.”</p>
Xeplion (palmitynian paliperidonu)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion (palmitynian paliperidonu), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 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, w ramach nowej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek powinien być bezpłatny dla chorego lub ewentualnie z niewielką opłatą zryczałtowaną. Rada wstępnie akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, jednak powinien on zostać szczegółowo doprecyzowany pod względem kategorii refundacyjnej jak również powinien zostać rozwiązany problem dostarczenia darmowych opakowań produktu leczniczego Xeplion zawierających dawkę inicjującą leczenie.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p>	<p><u>Uzasadnienie</u></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p>	<p>„Schizofrenia, która jest rozpoznawana w większości u młodych ludzi, polega na zaburzeniu lub grupie zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Leczenie ma na celu zmniejszenie objawów nasilenia choroby oraz zapobieganie jej nawrotom. Nieleczona lub źle kontrolowana schizofrenia prowadzi do przewlekłej psychozy z częstymi zaostrzeniami, stanowiąc duży problem rodzinny i społeczny niekiedy prowadząc nawet do samobójstwa pacjenta. Część pacjentów (od 4 do 6%) nie przestrzega reżimu leczenia, stąd podaje się im preparaty o przedłużonym działaniu. 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,</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości</p>	<p>Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc,</p>

<p>nr 120/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.</p>	<p>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 nr 70/2015 z dnia 4 września 2015 r</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułko - strzykawka; • Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułko - strzykawka; • Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułko - strzykawka; • Xeplion, palmitynian paliperidonu, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułko – strzykawka <p>w leczeniu 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, wydawany pacjentowi za odpłatnością ryczałtową, w ramach istniejącej grupy limitowej, w której uwzględniony jest rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że, dostępne dowody naukowe wskazują, że palmitynian paliperydonu 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><u>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 (paliperydon 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”.</u></p> <p>Ocenę kliniczną paliperydonu w porównaniu z długodziałającym rysperydonem w formie iniekcji oparto na 3 randomizowanych badaniach klinicznych bezpośrednio porównujące PP-LAI vs RIS-LAI: Fleischhacker 2012, Li 2011, Pandina 2011. We wszystkich wyżej wymienionych badaniach hipotezą badawczą było non-inferiority. W przypadku badań Li 2011 i Pandina 2011 wykazano, iż paliperydon LAI ma nie gorszą skuteczność niż RIS-LAI (górną zakres przedziału ufności był mniejszy niż założone wcześniej wartości δ). Natomiast w badaniu Fleischhacker 2012 kryterium non-inferiority nie zostało spełnione [MD= 2,6 (95% CI: -0,61; 5,84), $\delta=5,0$]. Najważniejsze punkty końcowe w których wykazano istotną statystycznie różnicę: w badaniu Fleischhacker 2012, dla czasu obserwacji wynoszącym 13 tyg., w grupie PP-LAI zaobserwowano mniejszą o 2,83 w skali PANSS redukcję nasilenia objawów choroby niżeli w grupie RIS-LAI [MD=2,83 (95% CI: 0,07; 5,59)]; w badaniu Li 2011 dla populacji ITT, wykazano mniejszą o 4,0 redukcję całkowitego wyniku w skali PANSS w grupie otrzymującej PP-LAI niżeli w grupie RIS-LAI [MD=4,0 (95% CI: 0,89; 7,13)]; w badaniu Li 2011 wykazano mniejszą redukcję wyniku podskali oraz domeny skali PANSS, oceniających objawy pozytywne choroby: podskala PANSS: MD=1,2 (95% CI: 0,21; 2,14); domena PANSS: MD=1,4 (95% CI: 0,24; 2,61)]; w badaniu Fleischhacker 2012 wykazano mniejszą o 0,2 w skali CGI-S redukcję ciężkości stanu chorego w grupie PP-LAI względem grupy RIS-LAI [MD=0,2 (95% CI: 0,06; 0,41)]; w badaniu Fleischhacker 2012 w grupie, przyjmującej paliperydon, zaobserwowano niższe o 20% ryzyko wystąpienia odpowiedzi na podawane leczenie niżeli w grupie otrzymującej RISLAI [RR=0,8 (95% CI: 0,7;0,95), p=0,009]; w badaniu Fleischhacker 2012 wykazano, że przyjmowanie PP-LAI wiąże się z wyższym o 66% ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności [RR=1,66 (95% CI: 1,23; 2,23)] w badaniu Li 2011 wykazano, że przyjmowanie PP-LAI wiąże się z wyższym o 138% ryzykiem przerwania leczenia z powodu braku skuteczności [RR=2,38 (95% CI: 1,12; 5,06)]. Dla wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników pochodzących z dostępnych badań. W żadnym z punktów końcowych wynik nie wykazał znacząco statystycznej. W retrospektywnym badaniu Bressington 2015 oceniano wpływ terapii PP-LAI na liczbę i czas hospitalizacji związanych z chorobą. Wyniki badania pokazały, że rok po rozpoczęciu terapii wnioskowaną technologią średnia liczba hospitalizacji uległa istotnemu zmniejszeniu względem wartości wyjściowej, określonej rok przed rozpoczęciem terapii PP-LAI [MD = 0,64 (95% CI: 0,42; 0,85), p = 0,001 (dla testu t i metody Bootstrap, p < 0,0001 dla testu Wilcoxon)].</p> <p>Wyniki metaanalizy badań porównujących PP-LAI vs RIS-LAI wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z istotnym statystycznie: o 30% wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych TEAEs gdzie RR=1,30 (1,05; 1,61); o 29% niższym ryzykiem akutyjii RR= 0,71 (0,53; 0,94); sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu w miejscu podania RR=6,16 (2,61; 14,50).</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w jednorocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wnioskowaną interwencję porównano z lekiem Rispolept Consta. Do oszacowania brane pod uwagę były koszty leków oraz koszty podania leków w iniekcjach domięśniowych. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy roczne koszty terapii podtrzymującej PP-</p>

	<p>LAI w porównaniu z RIS-LAI: z perspektywy wspólnej: o z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 960 PLN; o bez uwzględnienia RSS są wyższe o 1 469 PLN; z perspektywy NFZ: o z uwzględnieniem RSS są niższe o 1 869 PLN; o bez uwzględnienia RSS są wyższe o 1 561 PLN.</p> <p>Zgodnie z wycenieniami wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowodowałoby: bez uwzględnienia RSS wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 2,6 mln PLN w 1 roku, 7,2 mln PLN w 2 roku, oraz 10,3 mln PLN; z uwzględnieniem RSS zmniejszenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 3,1 mln PLN w 1 roku, 8,6 mln PLN w 2 roku oraz 12,4 mln PLN w 3 roku.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 170/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</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 paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej. Zdaniem Rady lek ten powinien być bezpłatny dla pacjenta. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Palmitynian paliperydonu (Xeplion) nie ustępuje skutecznością rysperydonowi o przedłużonym działaniu (LAI), który należy podawać co dwa tygodnie, i ma podobne ryzyko działań niepożądanych. Przewagą Xeplionu jest stosowanie raz na miesiąc, co ułatwia podawanie go pacjentom z problemami w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny, gdyż nie jest możliwe jego rozliczenie w ramach istniejącego systemu rozliczeń NFZ.</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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 172/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 173/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r.</p>	
<p>Rekomendacja Prezesa nr 105/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 roku</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990861170; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990861187; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990861194; Xeplion, palmitynian paliperydonu, zawieszina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990861200; we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>„Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xeplion, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po co najmniej jednym nawrocie lub zaostrzeniu choroby w wywiadzie, spowodowanym udokumentowanym brakiem współpracy, którzy odpowiadają na leczenie rysperydonem lub paliperydonem, w ramach odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Palmitynian paliperydonu (Xeplion) wykazuje podobną skuteczność i ma podobne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak długodziałająca postać rysperydonu podawana w iniekcji, którą należy podawać co dwa tygodnie. Przewagą Xeplionu jest stosowanie go raz na miesiąc, co ułatwia pacjentom stosowanie się do zaleceń terapeutycznych i zmniejsza liczbę iniekcji.”</p> <p>Analiza skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS, charakteryzującej stan chorego) dla badań Li 2011 i Pandina 2011 <u>wykazała nie gorszą skuteczność (non-inferiority) palmitynianu paliperydonu względem rysperydonu LAI</u>. Natomiast w przypadku badania Fleischhacker 2012 kryterium „non-inferiority” nie zostało spełnione. Wynik metaanalizy dla różnicy średnich zmian wyników w skali PANSS, przeprowadzonej dla tych trzech badań RCT, wyniósł 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38); p = 0,226 i wykazał nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, przy czym w każdym z powyższych badań w obu grupach stwierdzono poprawę objawów schizofrenii (zmniejszenie wyniku w skali PANSS). Badano również zmianę wyniku w poszczególnych podskalach i domenach skali PANSS. Większość z nich nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, poza różnicą średnich dla wyniku w podskali oceniającej stopień nasilenia pozytywnych objawów schizofrenii, gdzie MD = 1,2 (95% CI: 0,21; 2,14), co oznacza <u>istotnie mniejsze zmniejszenie się wyniku w grupie paliperydonu niż rysperydonu LAI (mniejszą skuteczność palmitynianu paliperydonu niż rysperydonu LAI w zmniejszeniu nasilenia objawów pozytywnych schizofrenii)</u>. Również dla drugorzędowych punktów końcowych <u>wykazano poprawę stanu chorego niezależnie od stosowanego leku, a wyniki dla poszczególnych punktów końcowych były w większości bardzo zbliżone w obu badanych grupach</u>. Różnice pomiędzy ramionami badań były głównie nieistotne statystycznie. Także metaanalizy nie wykazywały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy paliperydonem LAI, a rysperydonem LAI. Metaanaliza wykonana dla odsetków odpowiedzi na leczenie uzyskanych w badaniach Fleischhacker 2012 i Pandina 2011 nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi lekami. Przeprowadzona analiza skuteczności na podstawie włączonych badań RCT porównujących paliperydon o przedłużonym działaniu z placebo potwierdziła skuteczność stosowania tego leku w leczeniu schizofrenii.</p> <p>W odniesieniu do wyników analizy profili bezpieczeństwa stosowania <u>paliperydonu LAI względem rysperydonu LAI stwierdzono, że leki te charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, za wyjątkiem niektórych</u></p>

zdarzeń niepożądanych. Dla większości z badanych punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę, lub co najmniej 2% różnicę w częstości występowania danego zdarzenia niepożądanego pomiędzy paliperidonem o przedłużonym działaniu a rysperydonem LAI. Zdarzenia niepożądane występujące rzadziej w grupie chorych stosujących paliperidon LAI (przewaga paliperidonu): jakiegokolwiek TEAEs (ang. treatment emergent adverse events - zdarzenia niepożądane obserwowane podczas leczenia), TEAEs związanych z objawami pozapiramidowymi – hiperkinezyja, TEAEs związane z prolaktyną – brak menstruacji (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść rysperydonu LAI), lęk, akatyzja, drżenie, zaparcia, pogorszenie EPS w skali SAS – parkinsonizm, niepokój, sztywność mięśniowo-szkieletowa, zmniejszenie masy ciała o ≥ 7 , zapalenie nosogardzieli, zwiększenie stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn. Zdarzenia niepożądane występujące częściej w grupie chorych stosujących paliperidon LAI (przewaga rysperydonu LAI): poważne TEAEs, poważne TEAEs związane z nawrotem choroby, bezsenność, senność, drżenie, zakażenia górnych dróg oddechowych, zaparcia, ból w miejscu iniekcji, pogorszenie lub nawrót schizofrenii (1 z 2 RCT, w drugim badaniu, różnica pomiędzy grupami wyniosła ok. 0,1% na korzyść paliperidonu LAI), spowolnienie ruchowe, zaburzenia psychotyczne, zwiększenie stężenia prolaktyny ogółem – również w wartościach bezwzględnych dla średniego zwiększenia stężenia prolaktyny rysperydon wykazywał przewagę nad paliperidonem. Innymi najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, raportowanymi u chorych przyjmujących paliperidon LAI (dla których różnica pomiędzy grupą paliperidonu a rysperydonu LAI nie przekroczyła 2%), są: zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$, ból głowy, TEAEs związane z prolaktyną ogółem, jakiegokolwiek zwiększenie masy ciała oraz pogorszenie objawów pozapiramidowych (w kolejności akatyzja oraz dyskinezy późne).

Wyniki analizy post-hoc (Sliwa 2011a) przeprowadzonej dla populacji chorych z diagnozą schizofrenii w czasie ≤ 5 lat przed rozpoczęciem badania, potwierdziły wyniki uzyskane dla populacji ogólnej. Jedynym zdarzeniem niepożądanym, dla którego różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, był ból w miejscu podania, który występował częściej w grupie chorych otrzymujących paliperidon długodziałający: RR = 7,42 (95% CI: 1,21; 45,93). Również poszerzona ocena bezpieczeństwa paliperidonu potwierdziła wyniki otrzymane w wyniku analizy włączonych badań RCT.

3. Wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny

3.1. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1.1. Przegląd Agencji

3.1.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania paliperidonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii, wykonano aktualizację przeglądu przedstawionego w raporcie HTA¹ dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion ocenianym przez Agencję [Zlecenie 087/2015 w BIP AOTMiT] poprzez przeszukanie bazy informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.04.2021 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7 niniejszego opracowania. Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze schizofrenią	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia lub gdy brak informacji na temat postaci leku
Interwencja (I)	Paliperidon w postaci o przedłużonym uwalnianiu	
Komparator (C)	Rysperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności poszukiwano dowodów najwyższej jakości: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	W przypadku braku ww. dopuszczono możliwość włączenia dowodów z niższego poziomu wiarygodności.	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

3.1.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono jedno badanie **UMIN000014470** opisane w dwóch publikacjach Koshikawa 2016 i Takekita 2016.

Badanie UMIN000014470 (Koshikawa 2016):

Cel: Porównanie skuteczności rysperydonu o przedłużonym działaniu (RLAI) względem palmitynianu paliperidonu (PP) w zakresie funkcjonowania społecznego u pacjentów ze schizofrenią w nieostrej fazie.

Pacjenci i metodyka: Badanie pilotażowe, 6-miesięczne otwarte, randomizowane z grupą kontrolną. Do badania włączono 30 pacjentów ze schizofrenią leczonych RLAI, a następnie losowo przydzielono ich do dwóch grup: kontynuującej RLAI lub do grupy PP. Pacjentów oceniano na początku badania oraz w 6. miesiącu badania za pomocą skali funkcjonowania społecznego SFS (ang. Social Functioning Scale) w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oraz za pomocą skal: UPSA-B (ang. University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment Brief), SECT (ang. Social Emotional Cognition Task), PANSS (ang. Positive and Negative Syndrome Scale) oraz DIEPSS (ang. Drug-Induced Extrapyrasidal Symptoms Scale) w ramach drugorzędowych punktów końcowych.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4081-087-2015-zlc> (dostęp: 09.04.2021)

3.1.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie UMIN000014470 (Koshikawa 2016):

Wyniki: Nie zidentyfikowano różnic pomiędzy grupami w zakresie wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Wykazano brak różnic między grupami pod względem zmiany całkowitego wyniku w skalach UPSAB, SECT, PANSS i DIEPSS. Jednakże, w ocenie skali SFS, odnotowano większą poprawę w ramieniu PP w porównaniu do RLAI, zarówno pod względem zmiany całkowitego wyniku ($p=0,038$), jak i w dwóch podskalach: samodzielności realizowanej (ang. independence-competence, $p=0,001$) i samodzielności możliwej (ang. independence-performance, $p=0,007$).

Wnioski: Wyniki badania sugerują, że PP może wpływać na poprawę ogółem funkcjonowania społecznego jak i aspektów dotyczących samodzielności w porównaniu do RLAI. Potrzeba jednak badań na większej populacji dla sformułowania ostatecznych wniosków.

Tabela 4. Zmiany w poszczególnych skalach (Koshikawa 2016)

Total
UPSA-B
Total
SECT
Accuracy

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

W publikacji Takekita 2016 pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena w skali BACS (ang. Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). W ramach tej skali istotnie większą poprawę w grupie PP względem RLAI odnotowano dla komponentu dotyczącego uwagi oraz szybkości przetwarzania ($p=0,039$). Podobnie jak w publikacji Koshikawa 2016, nie wykazano różnic między grupami w pozostałych skalach PANSS, DIEPSS i SWNS.

3.1.1.4. Dane na podstawie AWA OT.4350.19.2015

Kluczowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa PP-LAI względem RIS-LAI zgodnie z Analizą Weryfikacyjną Agencji nr OT.4350.19.2015:

Skuteczność kliniczna

Wyniki, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami w tabelach zapisano **pogrubioną czcionką**.

PP-LAI vs RIS-LAI

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

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

Wyniki powyższych badań wykazały również niewielką poprawę stanu chorych w obu badanych grupach (z przewagą RIS-LAI), mierzoną jako zmniejszenie wyniku w skali CGI-S. Dla badań *Li 2011* oraz *Pandina 2011* były to różnice nieistotne statystycznie, natomiast w badaniu *Fleischhacker 2012* wykazano IS mniejsze zmniejszenie się ciężkości stanu chorego w grupie PP-LAI względem grupy RIS-LAI [MD=0,2 (95% CI: 0,06; 0,41)].

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

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

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

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

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

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach przeglądu interwencji zalecanych przez wytyczne kliniczne, w dniu 09.04.2021 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych na podstawie raportu AOTMiT OT.4330.9.2019. W rekomendacji Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2019 r. u pacjentów uporczywie niewspółpracujących, zaleca się stosowanie postaci domięśniowych o przedłużonym uwalnianiu i jako opcję tej formy terapii wymieniono paliperidon i risperidon.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd postępowania w schizofrenii wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego 2019 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 risperidonem, można rozważyć postać domięśniowych iniekcji paliperidonu o przedłużonym uwalnianiu. <p><u>dawka początkowa:</u> doustnie 6 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg w 8. dniu leczenia. <u>dawka docelowa:</u> doustnie 3–12 mg/dobę lub domięśniowo; zalecana 75 mg (w szczególnych przypadkach od 25–150 mg)/miesiąc. <u>dawka maksymalna:</u> doustnie 12 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg co miesiąc.</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. ○ Dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność kariprazyny względem risperidonu. ○ W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne są wyniki 3 badań wskazujące na: nominalną przewagę risperidonu przy braku różnic istotnych statystycznie względem flupentiksolu oraz przewagę olanzapiny (wyniki porównań względem olanzapiny są jednak obarczone określoną niepewnością). Jedno badanie dla porównania względem kwetiapiny w opinii autorów badania nie wskazuje na istnienie różnic pomiędzy grupami (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do których odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP wskazujące na przewagę kwetiapiny). ○ Wyniki odnoszące się do wpływu na zmianę nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię (niezależnie od ich nasilenia) są bardzo liczne i wskazują na przewagę risperidonu względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji. ○ Najwyższą skuteczność kliniczną osiągają dawki 4–6 mg. Przekroczenie dawki 6 mg wiąże się z bardzo wysokim wzrostem ryzyka wystąpienia objawów pozapiramidowych. ○ Występuje wysokie ryzyko zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi i zwiększenia masy ciała. <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. <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. <u>dawka maksymalna:</u> doustnie do 16 mg/dobę lub 50 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu co 2 tyg.</p>

4. Analiza konsekwencji finansowych proponowanej zmiany

W celu zbadania konsekwencji finansowych proponowanej zmiany wykonano próbę oszacowania kosztów jednostkowych utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów Trevicta i Xeplion.

Oszacowanie kosztów jednostkowych utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów Xeplion i Trevicta

Produkty lecznicze Trevicta, Xeplion i Rispolept Consta są refundowane w ramach istniejącej grupy limitowej „178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu” i zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ podstawę limitu w grupie wyznacza preparat Rispolept Consta (37,5 mg), wysokość limitu finansowania wynosi 478,89 PLN. Poziom odpłatności dla pacjenta dla produktów Xeplion i Trevicta jest „bezpłatny do limitu”, natomiast w przypadku produktu Rispolept Consta odpłatność jest ryczałtowa.

W przypadku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów Trevicta i Xeplion, przyjęto, że produkt Trevicta (263 mg) będzie wyznaczał podstawę limitu oraz również jak w obecnej grupie limitowej, produkty Trevicta i Xeplion będą wydawane pacjentom z poziomem odpłatności – „bezpłatny do limitu”. Zgodnie z art. 7 ustawy o refundacji w związku ze zmianą leku stanowiącego podstawę limitu nastąpi zmiana marży detalicznej i tym samym ceny detalicznej produktów Trevicta i Xeplion. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Porównanie kosztów jednostkowych produktów leczniczych Xeplion i Trevicta przy założeniu refundacji w ramach nowej grupy limitowej

Produkty lecznicze	Odrębna grupa limitowa				Aktualna grupa limitowa 178.6			
	CHB	CD	WLF	WDŚ	CHB	CD	WLF	WDŚ
Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 263 mg	3 540,74	3 613,5	3 613,5	0,0	3 540,74	3 612,32	3 612,32	0,0
Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 350 mg	4 712,0	4 799,4	4 799,4	0,0	4 712,0	4 797,83	4 797,83	0,0
Trevicta, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 525 mg	7 067,99	7 184,84	7 184,84	0,0	7 067,99	7 182,50	7 182,50	0,0
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	1 334,35	1 379,68	1 373,95	5,73	1 334,35	1 379,23	1 379,20	0,03
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	2 015,78	2 069,52	2 060,93	8,59	2 015,78	2 068,85	2 068,80	0,05
Xeplion, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	997,35	1 035,1	1 030,46	4,63	997,35	1 034,42	1 034,40	0,02

CD - Cena detaliczna; CHB - Cena hurtowa brutto; PO - Poziom odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF - Wysokość limitu finansowania. Koszty podano w PLN. Produkt wyznaczający podstawę limitu został wyboldowany.

Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami w wyniku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów Xeplion i Trevicta, koszt uległ zmianie jedynie w przypadku produktu Xeplion. Koszt produktu Xeplion z perspektywy pacjenta nieznacznie wzrósł (odpowiednio z 0,03 na 5,73; z 0,05 na 8,59; oraz z 0,02 na 4,63).

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Koshikawa 2016	Koshikawa. The Comparative Effects of Risperidone Long- Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial. <i>Neuropsychobiology</i> 2016;73:35–42
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
PTP 2019	PTP 2019 Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2; http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/onlinefirst/Szulc_PsychiatrPolOnlineFirstNr129.pdf (data dostępu: 09.04.2021 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL TREVICTA	Charakterystyka Produktu leczniczego Trevicta [dostęp: 08.04.2021 r.]
ChPL Xeplion	Charakterystyka Produktu leczniczego Xeplion [dostęp: 08.04.2021 r.]
ChPL Rispolept Consta	Charakterystyka Produktu leczniczego Rispolept Consta [dostęp: 08.04.2021 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
OT-4350-19/2015	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 psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Analiza weryfikacyjna 2015
OT.4330.3.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Trevicta (palmitynian paliperidonu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna 2019