RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – palmitato de paliperidona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5683974	**Trevicta**	Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 0.875 ml, Suspensão injetável de libertação prolongada, 175 mg	**Janssen-Cilag International N.V.**	777,9 €
5683958		Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 0.875 ml, Suspensão injetável de libertação prolongada, 263 mg		1147,59 €
5684006		Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 0.875 ml, Suspensão injetável de libertação prolongada, 350 mg		1517,27 €
5683966		Seringa pré-cheia - 1 unidade(s) - 0.875 ml, Suspensão injetável de libertação prolongada, 525 mg		2270,21 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral – A (90 %);

Data de Comparticipação: 04/12/2017

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: TREVICTA, injeção trimestral, é indicado para o tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes adultos que estão clinicamente estáveis com a injeção mensal de palmitato de paliperidona (ver secção 5.1).

Classificação Farmacoterapêutica: 2.9.2 Antipsicóticos

Código ATC: N05AX13 paliperidone paliperidone

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Trevicta (palmitato de paliperidona) demonstrou equivalência terapêutica face à alternativa comparadora, o palmitato de paliperidona administração mensal (PP1M)), sendo a sua comparticipação ao abrigo da alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual: "Novo medicamento que não constitua inovação terapêutica significativa, se apresentar vantagens económica relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas comprovadas através da documentação entregue".

O tratamento com o medicamento Trevicta apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado

e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A paliperidona é um agente bloqueador seletivo dos efeitos da monoamina, cujas propriedades farmacológicas são diferentes das dos neurolépticos tradicionais. A paliperidona liga-se fortemente a recetores serotoninérgicos 5-HT2 e dopaminérgicos D2. A paliperidona também bloqueia os recetores alfa 1-adrenérgicos e, em menor extensão, os recetores histaminérgicos H1 e alfa 2-adrenérgicos. A atividade farmacológica dos enantiómeros (+)- e (-)- da paliperidona é qualitativa e quantitativamente semelhante. A paliperidona não se liga aos recetores colinérgicos. Embora a paliperidona seja um forte antagonista D2, o que leva a crer que alivia os sintomas da esquizofrenia, causa menos catalepsia e reduz a função motora em menor extensão do que os neurolépticos tradicionais. O controlo do antagonismo central da serotonina pode reduzir a tendência da paliperidona em causar efeitos secundários extrapiramidais. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumpre o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 14.º Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.
Comparador selecionado	Palmitato de paliperidona administração mensal (PP1M), suspensão injetável de libertação prolongada nas dosagens de 50mg, 75mg, 100mg e 150mg. A risperidona poderia ser um comparador, pois é um antipsicótico de segunda geração, com uma formulação de longa ação injetável, e a paliperidona é um produto do metabolito da risperidona. No entanto, e muito embora não tenha sido considerado uma inovação terapêutica significativa aceita-se como comparador o PP1M e não a risperidona dado que o primeiro apresentou vantagens económicas.
Valor terapêutico acrescentado	Existe indicação de que o palmitato de paliperidona administração trimestral (PP3M) é não inferior ao palmitato de paliperidona administração mensal (PP1M), no tratamento de manutenção da esquizofrenia em doentes previamente estabilizados com a formulação injetável mensal. Foi excluído o estudo PSY-3012 da avaliação, por ser um estudo contra placebo

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

que foi considerado não relevante para responder ao problema de decisão.

O estudo PSY-3011 é um estudo randomizado, multicêntrico (Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, China, República Checa, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Japão, México, Polónia, Portugal, Roménia, Rússia, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, EUA), de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 1016 doentes adultos com esquizofrenia (de acordo com *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th *Edition*, DSM-IV), um score total entre 70 e 120 da *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), e com agravamento dos sintomas, que comparou palmitato de paliperidona administração mensal com palmitato de paliperidona administração trimestral.

Os doentes foram randomizados, numa relação de 1:1, para uma dose fixa (175, 263, 350, ou 525 mg eq. deltóide/glúteo) de palmitato de paliperidona em administração trimestral PP3M) ou uma dose fixa (50, 75, 100, ou 150 mg eq. deltóide/glúteo) em administração mensal (PP1M).

O estudo incluiu 4 fases: *screening* (até 3 semanas), estabilização *open-label* (17 semanas, doses flexíveis), dupla ocultação (48 semanas, doses fixas), e uma fase de *follow up*. Na fase *open label* todos os doentes receberam PP1M durante 17 semanas (dia 1: 150 mg eq. no deltóide; dia 8: 100 mg eq. no deltóide; semanas 5 a 9: dose flexibilizada (50, 75, 100, ou 150 mg eq., no deltóide ou glúteo). Os doentes clinicamente estáveis (definidos como um score PANSS<70, items P1, P2, p3, P6, P7, G8, G14 do PANSS com um score inferior ou igual a 4, e redução no *Clinical Global Impression Severity score* igual ou superior a 1, avaliados nas semanas 14 e 17), foram randomizados para PP1M ou PP3M. Os doentes no grupo PP3M receberam uma dose fixa que foi 3,5 vezes a dose administrada na semana 9.

A análise de eficácia primária foi avaliada na população per protocol, que incluiu todos os doentes que foram randomizados, que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo e que não apresentaram violações major do protocolo. A população de segurança que incluiu todos os doentes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, e foram analisados de acordo com o tratamento recebido (independentemente do grupo a que foi alocado).

O *endpoint* de eficácia primário foi a percentagem de doentes que permaneceram livres de recidivas avaliada na semana 48 da fase em dupla ocultação. A recidiva foi definida como a presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

	hospitalização por esquizofrenia (voluntária ou involuntária); aumento de 25% no score PANSS em relação ao basal em duas avaliações consecutivas separadas por um intervalo entre 3 e 7 dias nos doentes com um score basal superior a 40, ou aumento de 10% em relação ao basal nos doentes com um score basal inferior a 40; aumento no score dos items P1, P2, P3, P6, P7, ou G8 do PANSS em relação ao basal em duas avaliações consecutivas separadas por um intervalo entre 3 e 7 dias; clinicamente significativo com comportamento violento ou auto-agressão deliberada, resultando em suicídio, ou danos significativos; ideação suicida ou homicida com comportamento agressivo. Os endpoint secundários incluíram alterações em relação ao basal na escala PANSS ou nas suas sub-escalas. O estudo teve um desenho de não inferioridade. A margem de não inferioridade foi definida em -15%. Completaram o estudo 83,7% (422/504) dos doentes no grupo PP3M e 82% (420/512) dos doentes no grupo PP1M. Os motivos para a saída de estudo foram equilibrados entre grupos. Do total de doentes, 58% era de raça branca (58%) e 35% de raça asiática, a idade média era 39 anos. As características dos doentes estavam equilibradas entre grupos. À semana 48, 91,2% dos doentes no grupo PP3M e 90.0% no grupo PP1M não tinham apresentado recidivas (diferença entre grupos 1,2; IC95% -2,7 a 5,1), tendo ficado demonstrada a não inferioridade. A maioria dos doentes apresentou eventos adversos (PP3M 68%; PP1M 66%). Descontinuaram tratamento por eventos adversos 3% dos doentes no grupo do PP3M e 3% no grupo PP1M. Eventos adversos graves foram observados em 5% no grupo do PP3M, e em 7% no grupo PP1M.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo Médio de Tratamento Anual de acordo com a posologia: Trevicta: 1 dose trimestral Comparador: 1 dose mensal
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Trevicta é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O medicamento foi objeto de contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular da AIM, ao abrigo do artigo 6º do Decreto-Lei 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Trevicta
2. Savitz AJ et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicentre, double-blind, noninferiority trial. Int J Neuropsychopharmacol 2016; 19:1-14

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS