



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Reagila (kariprazyna)  
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów  
ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi  
i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których  
nie występują objawy depresyjne**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.1.2020

Data ukończenia: 9 października 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gedeon Richter Plc.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gedeon Richter Plc w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Gedeon Richter Plc.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AUN</b>	autonomiczny układ nerwowy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BAP</b>	British Association for Psychopharmacology
<b>BNSS</b>	Krótką Skala Objawów Negatywnych (ang. Brief Negative Symptom Scale).
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDSS</b>	skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię (ang. Calgary Depression Scale for Schizophrenia)
<b>CGI</b>	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. Clinical Global Impression)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza użyteczności kosztów
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekowej
<b>DSM4</b>	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPA</b>	Eastern Psychological Association
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GBA</b>	Gemainsamer Bundesausschluss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IQR</b>	przedział międzykwartylowy (ang. Interquartile range)
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>KAR</b>	Kariprazyna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>LSMD</b>	różnica średnich najmniejszych kwadratów

<b>LOCF</b>	metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MMRN</b>	metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat);
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PANSS</b>	ang. Positive and Negative Syndrome Scale – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych
<b>PANSS-FSNS</b>	ang. Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for negative symptoms – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynkowy dla objawów negatywnych
<b>PANSS-FSPS</b>	ang. Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for positive symptoms – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynkowy dla objawów pozytywnych
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RANZCP</b>	The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
<b>[REDACTED]</b>	[REDACTED]
<b>RYS</b>	Risperydón
<b>SANS</b>	Skala do Oceny Objawów Negatywnych (ang. Scale for the Assessment of Negative Symptoms)
<b>SAS</b>	Skala oceny Simpsona i Angusa (ang. Simpson-Angus Scale)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TRAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WFSBP</b>	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. <b>Status rejestracyjny wnioskowanej technologii</b> .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>24</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>45</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	60
5.4.	Komentarz Agencji .....	60
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>62</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	68
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji .....	69
6.3.	Komentarz Agencji .....	70
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>72</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>81</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>83</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>86</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.01.2020 r.  
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.1779.2019.2.KK  
PLR.4600.1780.2019.3.KK  
PLR.4600.1781.2019.2.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:  
Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056;  
Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155;  
Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230.
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056 – [redacted];
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155 – [redacted];
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230 – [redacted].

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út, 19-21,  
1103, Budapeszt  
Węgry

Wnioskodawca:  
Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út, 19-21,  
1103, Budapeszt  
Węgry

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7 stycznia 2020 r., znak PLR.4600.1779.2019.2.KK, PLR.4600.1780.2019.3.KK, PLR.4600.1781.2019.2.KK, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056;
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155;
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 lutego 2019 r., znak OT.4330.1.2020.JPe.7.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1779.2019.10.KB, PLR.4600.1780.2019.11.KB, PLR.4600.1781.2019.11.KB z dnia 1.03.2020 r. przekazano do Agencji postanowienia o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcia refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Reagila.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1779.2019.12.ŁK, PLR.4600.1780.2019.13.ŁK, PLR.4600.1781.2019.13.KB z dnia 25.09.2020 r. przekazano do Agencji postanowienia o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Reagila.

Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26 września 2020 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi

objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 15.09.2020 r.

- [REDACTED], odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 26.09.2020 r.

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

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Reagila, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337056; Reagila, kapsułki twarde, 3 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337155; Reagila, kapsułki twarde, 3 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337230.
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	N05AX15 Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne
<b>Substancja czynna</b>	Kariprazyna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie. <u>Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę</u> Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną. <u>Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny</u> Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z jednoczesnej częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D3, D2 (wartości $K_i$ , odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoniny 5-HT1A (wartość $K_i$ 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoniny 5-HT2B, 5-HT2A oraz receptory histaminowe H1 (wartości $K_i$ , odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM).

Źródło: ChPL Reagila

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	13 lipca 2017 r. EU/1/17/1209/001-040
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Reagila

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Reagila nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reagila, 1,5 mg, 28 kaps. – [REDACTED]</li> <li>Reagila, 3 mg, 28 kaps. – [REDACTED]</li> <li>Reagila, 4,5 mg, 28 kaps. – [REDACTED]</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Reagila (kariprazyna) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Lek Reagila jest dopuszczony do obrotu w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych, tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

W uzasadnieniu dla zawężenia wskazania wnioskodawca wyjaśnił, iż „zawężenie populacji docelowej do chorych z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne wynika z faktu, iż biorąc pod uwagę efektywność kosztową terapii, wyodrębniono populację docelową obejmującą chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania karipirazyny i u których występuje największa niezaspokojona potrzeba terapeutyczna. Powołano się również na wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTN 2019), zgodnie z którymi karipirazyna jest zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Prof. Jarema w przesłanej opinii wskazał, iż zasadnym jest refundacja ocenianej interwencji we wskazaniu: *schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi*, natomiast Prof. Rybakowski zaproponował wskazanie: *leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi*. Eksperti

wskazują, iż z praktycznego punktu widzenia różnicowanie objawów pierwotnych od wtórnych nie ma znaczenia. Prof. Rybakowski zauważył również, iż w praktyce klinicznej diagnostyka różnicowa nie jest prowadzona. Tym samym, wydają się że wnioskowane wskazanie obejmujące jedynie objawy pierwotne nie ma uzasadnienia.

Należy również zwrócić uwagę, iż inne leki przeciwpsychotyczne są obecnie refundowane ze środków publicznych we wskazaniu szerszym – schizofrenia, bez względu na szczegółowość wskazań rejestracyjnych. Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia schizofrenii, opinie eksperckie i wyniki badania Wróbel 2019, część z nich jest obecnie stosowana w analizowanym wskazaniu. Podkreślenia wymaga też fakt braku możliwości kontroli wskazań, w jakich refundowane są leki wydawane w aptece, stąd istnieje ryzyko, iż lek Reagila może być finansowany także we wskazaniu szerszym obejmującym schizofrenię.

Zgodnie z dokumentem EPAR, podmiot odpowiedzialny dla leku Reagila wnioskował o rozważenie w ramach procedury rejestracyjnej oddzielnego wskazania dotyczącego leczenia objawów negatywnych u pacjentów ze schizofrenią. Niemniej EMA wskazała, iż powyższa populacja jest objęta wskazaniem ogólnym tj. leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych, które obejmuje leczenie objawów pozytywnych i negatywnych i z tego powodu nie ma potrzeby wyodrębniania populacji z objawami negatywnymi.

### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

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

### **Grupa limitowa**

Dla leku Reagila wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. Zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia dla każdej substancji czynnej stosowanej we wskazaniu „schizofrenia” tworzone są odrębne grupy limitowe. Istnieją jednak wyjątki. Są to dwie grupy: 178.1, Leki przeciwpsychotyczne -klozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne oraz 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu. Niemniej jednak w związku z odmiennym profilem działania kariprazyny niż dotychczas refundowane substancje czynne, przyjęcie założenia o kwalifikacji leku do nowej grupy limitowej jest zasadne.

### **Proponowana cena**

## **3.2. Problem zdrowotny**

### **Definicja**

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychiatrycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego). Czas trwania poszczególnych epizodów choroby jest różny, związany z doбором odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

Typy schizofrenii, które można wyodrębnić w literaturze:

- Schizofrenia paranoidalna
- Schizofrenia hebefreniczna
- Schizofrenia katatoniczna
- Schizofrenia niezróżnicowana
- Schizofrenia rezydualna
- Schizofrenia prosta

Oprócz wymienionych typów schizofrenii wyróżnia się również zaburzenia schizotypowe, które często traktowane są jako osobna kategoria diagnostyczna.

*Klasyczna dychotomia, koncepcja obowiązująca przez ponad sto lat, dzieliła schizofrenię na postać paranoidalną i postać prostą (zdominowaną przez objawy negatywne). Podział ten w dużej części nadal funkcjonuje w klasyfikacji międzynarodowej ICD-10. Natomiast w amerykańskim systemie diagnostycznym (DSM-5) stosuje się już wymiarowy opis kliniczny.*(PTP 2019)

*Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną w publikacji Mardera i wsp. występują dwie kategorie pacjentów: z przeważającymi objawami negatywnymi oraz ze znaczącymi objawami negatywnymi. Jako przeważające definiowano te objawy w sytuacji, kiedy u chorego mogły występować również inne objawy, w szczególności pozytywne, jednak ich nasilenie było relatywnie łagodne i były one dobrze kontrolowane. Z kolei jako populacja ze znaczącymi objawami negatywnymi określani byli chorzy ze znacznym nasileniem objawów negatywnych, niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych.*(PTP 2019)

## **Epidemiologia**

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Szacuje się, że występuje ona u 1% populacji. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2017 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 – schizofrenia – korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys. Należy zauważyć, że liczba osób, które chorują na schizofrenię może być znacznie większa, gdyż część chorych odmawia leczenia.

Według danych z ewidencji lekarzy, ilość chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi wynosi ok. 85 tys., chorzy z przeważającymi objawami negatywnymi utrzymującymi się przewlekłe od minimum 6 miesięcy lub dłużej – ok. 57 tys., chorzy z przeważającymi objawami negatywnymi utrzymującymi się krócej niż 6 miesięcy – ok. 27 tys.

*Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych zapadalność rejestrowana w roku 2016 dla rozpoznań z grupy „Schizofrenia” wyniosła w Polsce 14,7 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej wyniósł 38,1 na 100 tys. ludności.*

Brak jest danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do częstości występowania pierwotnych, przetrwałych, dominujących objawów negatywnych.

*Źródło: Schizofrenia PTS 2019*

## **Etiologia i Patogeneza**

Patogeneza schizofrenii nie jest znana. Schizofrenia jest efektem złożonych interakcji pomiędzy wieloma czynnikami: indywidualnymi, środowiskowymi i dziedzicznymi. Część z teorii na temat patogenezy schizofrenii może tłumaczyć pewne prawidłowości w zakresie występowania choroby. Można wyróżnić grupy czynników, które mogą mieć wpływ na ujawnienie się objawów choroby: czynniki genetyczne, czynniki biochemiczne (teoria dopaminowa), biologiczne, środowiskowe.

Schizofrenia występuje najczęściej u osób młodych. Pierwszy epizod choroby występuje zazwyczaj pomiędzy 18. a 28. rokiem życia. Przebieg schizofrenii jest bardzo zróżnicowany i indywidualny dla każdego chorego. Choroba ma zwykle charakter przewlekły i nawrotowy. W przebiegu schizofrenii występują okresy zaostrzeń (nasilenia objawów) i remisji (poprawy).

## **Diagnostyka i obraz kliniczny**

Według obecnie obowiązujących zasad diagnostyki rozpoznanie choroby opiera się na dwóch głównych systemach klasyfikacji chorych, zawierających kryteria, których spełnienie warunkuje diagnozę. Pierwszym systemem klasyfikacji jest europejski system ICD:10 oraz klasyfikacja DSM-V5 (Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych - Wydanie 5), stworzona przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne.

Objawy schizofrenii można podzielić na kilka grup. Wyróżnia się objawy pozytywne, negatywne, ogólne objawy psychopatologiczne i objawy dezintegracyjne (dezorganizacji), których wymiar psychopatologiczny mierzony jest skalami: PANSS i SANS (skale I generacji), które są najczęściej wykorzystywanymi skalami w badaniach klinicznych. Skala PANSS (Skala Zespołów Pozytywnych i Negatywnych [Positive and Negative Syndrome Scale] dzieli 30 wybranych objawów na trzy grupy: 7 pozytywnych, 7 negatywnych i 16 ogólnych, natomiast skala SANS – Skala do Oceny Objawów Negatywnych (Scale for the Assessment of Negative Symptoms), opisuje siedem domen: alogię (zubożenie myślenia), spłycenie afektu, zaburzenia uwagi, awolicję i apatię oraz anhedonię i nieuspołecznienie.

Wśród objawów pozytywnych (wytwórcze) wymienia się urojenia i omamy, zaburzenia formy myślenia, pobudzenie, nastawienia wielkościowe i prześladawcze, podejrzliwość oraz wrogość (zdezorganizowane zachowanie).

Do objawów negatywnych (ubytkowych) zalicza się natomiast stępienie afektu, wycofanie emocjonalne, brak nawiązywania kontaktu z otoczeniem, apatię, osłabienie zdolności myślenia abstrakcyjnego, zmniejszenie

lub brak spontaniczności wypowiedzi i zachowań, stereotypowość zachowań, zubożenie ekspresji pozawerbalnej (modulacji głosu, gestów twarzy – mimiki i gestów ciała – pantomimiki). Wycofanie społeczne prowadzi do postawy autystycznej, kiedy przedmiotem przeżywania i myślenia chorego stają się jego myśli i odczucia, a nie elementy świata rzeczywistego. Chory przestaje różnicować świat rzeczywisty od świata fantazji.

Objawy negatywne można podzielić na pierwotne i wtórne.

- Pierwotne objawy negatywne mają przewlekły i stabilny przebieg kliniczny, mogą być odporne na leczenie (występują u 10–30% chorych).
- Wtórne objawy negatywne wynikają z dodatkowych objawów i czynników związanych ze schizofrenią, takich jak objawy pozytywne (psychotyczne), depresja, lęk, skutki uboczne leków, nałogi i deprivacja społeczna (nie wynikają bezpośrednio z samego procesu chorobowego, tylko jako efekt współwystępowania). Są obecne częściej niż objawy negatywne pierwotne i łatwiejsze do leczenia.

Wśród objawów negatywnych wyróżnić można również objawy przetrwałe (ang. *persistent*), znaczące (ang. *prominent*), przeważające (ang. *predominant*) oraz utrwalone (ang. *enduring*).

Wytyczne PTP 2019 wskazują, iż definicja przetrwałych objawów negatywnych obejmuje następujące kryteria:

- objawy negatywne mają nasilenie co najmniej umiarkowane;
- utrzymują się przewlekłe przez minimum 6 miesięcy,
- mogą im towarzyszyć objawy pozytywne, depresyjne lub pozapiramidowe o niewielkim nasileniu.

Zgodnie z wytycznymi PTP 2019 w literaturze naukowej można spotkać się z różnymi terminami określającymi objawy negatywne, stąd też nieścisłości w porównywaniu wyników badań. Rozbieżności dotyczą zarówno wybranego zestawu objawów, jak i stopnia nasilenia i czasu trwania zaburzeń.

Źródło: Matuszczyk 2007, APD Wnioskodawcy, PTP 2019

## Rokowanie

Rokowanie warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego, opieki psychiatrycznej i od otoczenia pacjenta. Dobre rokowanie można rozumieć jako wielowymiarową poprawę, która obejmuje wymiar objawowy (ustąpienie objawów choroby), funkcjonalny (optymalne funkcjonowanie chorego w roli społecznej) oraz subiektywny (dobre samopoczucie chorego, chęć kontynuowania terapii). Główną przyczyną zaostrzeń choroby jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Na pogorszenie stanu zdrowia wpływa niski poziom współpracy z lekarzem lub jej brak, co w konsekwencji prowadzi do niesystematyczności w leczeniu lub jego zakończenia. Szacuje się, że problem ten może dotyczyć 40–80% chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii paranoidalnej. Brak współpracy dotyczy ponad 80% chorych z psychozą.

Zupełne wyleczenie (ustąpienie wszystkich objawów) notuje się w 10–35% przypadków schizofrenii. Tak zwane wyleczenie społeczne (powrót do niezależnego życia w społeczeństwie) jest możliwe w 55–80% przypadków. Niestety, ocenia się, że ok. 10–12% osób, u których rozpoznano schizofrenię, nie osiąga żadnej poprawy po zastosowaniu współczesnych form terapii.

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie.

Źródło: Matuszczyk 2007, PTP 2019, Telichowska 2007

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia populacji wnioskowanej na podstawie danych dotyczących kodu ICD-10: F20 raportowanych w statystykach NFZ odstąpiono od ich pozyskania.

Eksperti, prof. Rybakowski oraz prof. Jarema w przesłanych do Agencji opiniach wskazali, iż populacja pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi liczy ok. 50 000 pacjentów. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją została określony na poziomie 7,5% i 30% odpowiednio w opinii prof. Jaremy oraz prof. Rybakowskiego. Oszacowana na tej podstawie przez analityków Agencji liczebność populacji wnioskowanej wynosi od 3 750 do 15 000 pacjentów. Opinie ekspertów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg opinii eksperckich

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Marek Jarema, Kierownik III kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii, Warszawa	Schizofrenia	380 000	?	5%	Szacunek własny
	Schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi (trwające ponad 6 mies.) objawami negatywnymi	100 000	?	7%	
	Schizofrenia z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi	50 000	?	7,5%	
Prof. dr hab. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii	Schizofrenia	250 000	15 000	10%	Mapa potrzeb zdrowotnych - schizofrenia
	Schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi (trwające ponad 6 mies.) objawami negatywnymi	50 000	3000	30%	Szacunek własny
	Schizofrenia z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi	50 000	3000	30%	

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Tuning Research into Practice – TRIP, (<https://www.tripdatabase.com/>)  
oraz
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<https://psychiatria.org.pl/>); The European Psychiatric Association (<https://www.europsy.net/>); The World Psychiatric Association (<https://www.wpanet.org/>); World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<https://www.wfsbp.org/home/>);
- Wyszukiwarkę Google Scholar, wpisując hasła: „schizofrenia”, „negative schizophrenic syndrome”

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6 października 2020 r. Nie stosowano ograniczeń czasowych wyszukiwania. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji postępowania klinicznego, w tym polskie wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne.

Odnalezione polskie rekomendacje kliniczne PTP 2019 dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi wskazują na możliwość stosowania w przypadku objawów negatywnych następujących substancji czynnych: amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, lurasydol, olanzapina, paliperydon, rysperydon, sertindol,



zyprazydon. W rekomendacjach podkreślono, iż żadna z powyższych substancji nie została przebadana w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. W przypadku pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi wytyczne zalecają stosowanie kariprazyny.

Wytyczne międzynarodowe rekomendują w leczeniu schizofrenii z pierwotnymi objawami negatywnymi stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, jednak zaznaczają, że naukowe dowody odnośnie ich skuteczności w tej populacji są ograniczone i niespójne. W wytycznych BAP 2019 podkreślono, iż pomimo braku dowodów z badań, możliwe jest, że leczenie farmakologiczne może przynieść korzyści niektórym pacjentom z objawami negatywnymi schizofrenii. Jako zalecane leczenie schizofrenii z pierwotnymi objawami negatywnymi wytyczne WFSBP (2012, 2013, 2015) wymieniają: amisulpryd (A, 1), olanzapinę (A, 1), kwetiapinę (B, 3), zyprazydon, (B, 3).

W wytycznych APA zaktualizowanych w 2020 r. nie odniesiono się do objawów negatywnych. W 2010 r. wskazywano na brak terapii o udowodnionej skuteczności w przypadku pierwotnych objawów negatywnych. Rekomendacjach RANZP 2016 i EPA 2016 pomijają aspekty związane z objawami negatywnymi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTP 2019</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> b.d.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brozura z rekomendacją sponsorowana przez Gedeon Richter Polska Sp. z o. o.</p>	<p><u>Leczenie schizofrenii z objawami negatywnymi</u></p> <p>W standardach farmakoterapii schizofrenii z objawami negatywnymi powinno się wyróżnić dwie populacje chorych: pacjentów z objawami negatywnymi oraz pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.</p> <p>Aby zapewnić choremu optymalne warunki leczenia farmakologicznego, należy ustalić indywidualny plan terapii. Leczenie powinno być wieloetapowe i modyfikowane w zależności od zrealizowanych lub niezrealizowanych celów. Farmakoterapia winna uwzględniać kompleks interwencji o charakterze farmakologicznym i psychospołecznym.</p> <p>Należy:</p> <p>a) uzyskać remisję w zakresie następujących obszarów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ objawów wytwórczych;</li> <li>○ objawów pozapiramidowych;</li> <li>○ objawów depresyjnych;</li> <li>○ polekowych zaburzeń aktywności (akinezja, sedacja);</li> </ul> <p>b) dostosowywać leczenie w zależności od fazy (ostra epizod, konsolidacja, stabilizacja i utrwalanie remisji) przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monitorowanie objawów psychopatologicznych i zdarzeń niepożądanych;</li> <li>○ realizowanie planu leczenia danym lekiem;</li> <li>○ weryfikowanie możliwości osiągnięcia celów funkcjonowania psychospołecznego niezależnie od oceny jakości życia.</li> </ul> <p>Na etapie postawienia diagnozy oraz w fazie leczenia podtrzymującego należy wykonać badania: EKG, morfologii krwi, ciśnienia tętniczego, poziomu kreatyniny w surowicy, stężenia elektrolitów; chory powinien zaprzestać palenia papierosów i systematycznie monitorować: masę ciała, profil metaboliczny (poziom glukozy) i lipidowy, obwód pasa, poziom prolaktyny. Pożądane jest dążenie do zdrowego trybu życia – zwiększenie aktywności fizycznej chorego i wdrożenie optymalnych nawyków żywieniowych.</p> <p>Rekomendowana farmakoterapia:</p> <p><u>Schizofrenia z objawami negatywnymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>amisulpryd</b> (nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy w badaniach lek wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne. Wyniki metaanalizy wskazują na wyższą skuteczność amisulprydu względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji).</li> <li>• <b>arypiprazol</b> (lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię i wskazują one na porównywalną lub lepszą skuteczność względem leków I generacji oraz porównywalną skuteczność względem leków II generacji. Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa).</li> <li>• <b>klozapina</b> (nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi (w tym wypadku z „zespołem ubytkowym” lub z wysokim nasileniem objawów negatywnych) wyniki dwóch badań nie wskazują na przewagę leku względem haloperidolu).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kwetiapina</b> (nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi wyniki 2 badań wskazują na brak różnic względem olanzapiny, natomiast wyniki porównania względem rysperydonu w opinii autorów badania nie są znamienne statystycznie (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do którego odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP, wskazują na przewagę kwetiapiny).</li> <li>• <b>lurazydon</b> (lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia), a wyniki dla porównania względem placebo nie były spójne i wskazywały na brak różnic lub przewagę lurazydonu, natomiast pojedyncze badania dla porównania z lekami II generacji zasadniczo nie wskazują na znamienne różnice)</li> <li>• <b>olanzapina</b> (dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi dostępne są 3 badania, w których nie wykazano różnic względem amisulprydu oraz asenapiny oraz wykazano przewagę względem haloperydolu, natomiast wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny. W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie wykazano różnicy względem kwetiapiny oraz wskazuje się na przewagę olanzapiny względem rysperydonu)</li> <li>• <b>paliperydon</b> (lek ten nie był badany w ramach oceny jego skuteczności 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 paliperydonu względem placebo)</li> <li>• <b>rysperydon</b> (dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność kariprazyny względem rysperydonu)</li> <li>• <b>sertindol</b> (lek ten nie ma badań w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Nieliczne dowody odnośnie skuteczności sertindolu w redukcji nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich początkowego nasilenia) nie wykazały znamienych różnic względem leków I generacji ani II generacji)</li> <li>• <b>zyprazydon</b> (lek ten nie ma badań dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne jest 1 badanie, w którym nie wykazano różnicy względem amisulprydu. Stosunkowo nieliczne dowody odnośnie jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię wskazują na brak różnic lub przewagę względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji)</li> </ul> <p><u>Schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kariprazyna</b> (lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy)</li> </ul>
<p><b>BAP 2019</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne objawów negatywnych schizofrenii</u></p> <p>Pomimo braku dowodów z badań, możliwe jest, że leczenie farmakologiczne może przynieść korzyści niektórym pacjentom z objawami negatywnymi schizofrenii.</p> <p>W przypadku próby podjęcia leczenia objawów negatywnych wskazane jest zastosowanie jednej z nowszych skal oceny objawów negatywnych (CAINS lub BNSS) do monitorowania odpowiedzi na leczenie, z planem przerwania leczenia, jeśli nie obserwuje się klinicznie istotnej odpowiedzi [D].</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji:</u></p> <p><i>D - rekomendacje oparte wprost na dowodach kategorii IV lub ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II, III.</i></p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <p><i>I - metaanaliza RCT, co najmniej 1 duże, dobrej jakości RCT lub replikowane mniejsze RCT;</i></p> <p><i>II - małe, niereplikowane RCT, co najmniej 1 badanie z grupą kontrolną bez randomizacji lub dowody z co najmniej 1 badania quasi eksperymentalnego innego typu;</i></p> <p><i>III - dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takie jak badania porównawcze bez próby kontrolnej;</i></p> <p><i>IV- dowody oparte na opinii ekspertów klinicznych</i></p>
<p><b>APA 2010</b> <b>(aktualizacja 2020 r.)</b></p>	<p>W zaktualizowanej wersji wytycznych nie wskazano rekomendowanych form leczenia objawów negatywnych. Wskazano, iż nie ma wystarczających dowodów wskazujących na korzyści ze stosowania</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>przecczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) u osób ze schizofrenią w leczeniu halucynacji i objawów negatywnych.</p> <p><u>Wersja wytycznych z 2010 r. - Leczenie objawów negatywnych</u></p> <p>Leczenie objawów negatywnych należy zacząć od ustalenia czy występują objawy, które mogą spowodować wtórne objawy negatywne. [I]</p> <p>Leczenie wtórnych objawów negatywnych składa się z leczenia ich przyczyny, np.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki przeciwpsychotyczne w leczeniu objawów pierwotnie pozytywnych;</li> <li>o leki antydepresyjne w leczeniu depresji;</li> <li>o anksjolityki w leczeniu niepokoju;</li> <li>o leki przeciwparkinsonowe lub zmniejszenie dawki leków przeciwpsychotycznych w celu redukcji objawów pozapiramidowych [III].</li> </ul> <p>Jeśli objawy negatywne się utrzymują, uważa się je za pierwotne objawy negatywne. Nie ma żadnych terapii o udowodnionej skuteczności w przypadku pierwotnych objawów negatywnych.</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji</u></p> <p><i>Poziomy rekomendacji:</i></p> <p><i>I- rekomendowane ze znaczną pewnością kliniczną</i></p> <p><i>II- rekomendowane z umiarkowaną pewnością kliniczną</i></p> <p><i>III- może być rekomendowane w indywidualnych sytuacjach</i></p>
<p><b>RANZCP 2016</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> RANZCP</p>	<p><u>Wytyczne odnoszące się do leczenia schizofrenii i schorzeń powiązanych</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do leczenia objawów negatywnych.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu schizofrenii:</u></p> <p>Wybór leków przeciwpsychotycznych powinien być oparty na: indywidualnych preferencjach chorego po wytłumaczeniu mu potencjalnych korzyści i ryzyka każdej terapii, wcześniejszej odpowiedzi chorego na leczenie (jeśli jest znana), odpowiedzi klinicznej chorego na leczenie, indywidualnej tolerancji chorego, potencjalnych długoterminowych efektów ubocznych terapii [I].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustne leki przeciwpsychotyczne: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, chloropromazyna, kłozapina, haloperidol, lurasydol, olanzapina, paliperidon, perazyna, kwetiapina, rysperydon, trifluoperazyna, zyprazydon, chlorowodorek zyklopentyksolu.</li> <li>• Długodziałające leki przeciwpsychotyczne stosowane w iniekcjach: aripiprazol, flupentyksol, flufenazyna, haloperidol, olanzapina, paliperidon, rysperydon, zyklopentyksol.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące zmian pomiędzy lekami przeciwpsychotycznymi:</u></p> <p>Jeśli po 2-3 tyg. właściwego leczenia nie osiąga się spodziewanych rezultatów, należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwpsychotyczny [II]; jeśli problemem dla chorego jest związany z terapią przeciwpsychotyczną przyrost masy ciała, należy rozważyć włączenie metforminy lub zmianę na lek przeciwpsychotyczny, który nie powoduje wzrostu masy ciała [II].</p> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii skojarzonej lekami przeciwpsychotycznymi:</u></p> <p>Jeśli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie stosując monoterapię co najmniej 2 lekami przeciwpsychotycznymi podawanymi w dawkach terapeutycznych, należy rozważyć terapię kombinowaną, ale wymaga to dodatkowego monitorowania [II];</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji:</u></p> <p><i>I – przegląd systematyczny RCT (randomizowane badania kliniczne);</i></p> <p><i>II – RCT;</i></p> <p><i>III-1 – pseudorandomizowane badania kliniczne;</i></p> <p><i>III-2 – badania obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną;</i></p> <p><i>III-3 – badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną;</i></p> <p><i>IV – seria przypadków – badanie pretest/posttest</i></p>
<p><b>WFSBP 2012, 2013, 2015</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania zewnętrznego</p>	<p><u>Leczenie objawów negatywnych:</u></p> <p>W leczeniu schizofrenii szczególnie istotne jest różnicowanie pomiędzy pierwotnymi i wtórnymi objawami negatywnymi.</p> <p>Pierwotne objawy negatywne uważane są za kluczowy objaw schizofrenii, podczas gdy wtórne objawy negatywne mogą być konsekwencją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o objawów pozytywnych (np. wycofanie z życia społecznego w związku z paranoidalnymi myślami);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ neurologicznych efektów ubocznych (objawy pozapiramidowe, ostra dystonia, parkinsonizm polekowy, późna dyskineza);</li> <li>○ depresji (depresja postpsychotyczna i wywołana lekami przeciwpsychotycznymi);</li> <li>○ czynników środowiska (izolacja społeczna z powodu hospitalizacji).</li> </ul> <p>W leczeniu wtórnych objawów negatywnych zarówno leki przeciwpsychotyczne I, jak i II generacji mają umiarkowaną skuteczność.</p> <p>W leczeniu pierwotnych objawów negatywnych zalecane są leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd [A, 1], olanzapina [A, 1], kwetiapina [B, 3], zyprazydon [B, 3]) – dowody naukowe o ich skuteczności są niespójne. Nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych I generacji do leczenia pierwotnych objawów negatywnych [B,3].</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności leków antydepresyjnych w terapii negatywnych objawów.</p> <p><u>Informacja o sile rekomendacji</u></p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>A - dowody naukowe z kontrolowanych badań oparte o 2 lub więcej, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne z równoległymi grupami pokazujące wyższość badanego leku nad placebo i 1 lub więcej randomizowane badania kliniczne pokazujące wyższość lub jednakową skuteczność w porównaniu do ustalonego komparatora w badaniu trójramiennym z grupą placebo lub w dobrze zaprojektowanym badaniu non-inferiority;</i></p> <p><i>B - ograniczone pozytywne dowody z kontrolowanych badań oparte na 1 lub więcej RCT pokazujących wyższość w stosunku do placebo lub randomizowane porównanie ze standardową terapią bez grupy kontrolnej otrzymującej placebo, z wielkością próby wystarczającą dla badania typu non-inferiority, przy braku negatywnych badań;</i></p> <p><i>C - dowody naukowe z niekontrolowanych badań lub opisów przypadków / opinii eksperta:</i></p> <p><i>C1 - badania niekontrolowane, dowody oparte na 1 lub więcej pozytywnych naturalistycznych badaniach otwartych lub porównanie z lekiem referencyjnym z próbą badaną niewystarczającą do badania typu non-inferiority;</i></p> <p><i>C2 - opis przypadku, dowody naukowe oparte na 1 lub więcej pozytywnym opisie przypadku przy braku istniejących negatywnych badań</i></p> <p><i>C3 - dowody oparte jedynie na opinii eksperta z danej dziedziny i klinicznym doświadczeniu, wyniki niespójne</i></p> <p><i>D - wyniki niespójne, pozytywne wyniki z randomizowanych badań klinicznych są przeważane przez w przybliżeniu równą ilość wyników negatywnych</i></p> <p><i>E - wyniki negatywne, większość badań RCT lub badań wyjaśniających pokazuje brak wyższości w stosunku do placebo (lub w przypadku badań psychoterapeutycznych - wyższość w stosunku do psychologicznego placebo) lub mniejszą skuteczność w porównaniu do terapii komparatywnej</i></p> <p><i>F - brak dowodów, brak odpowiednich badań dowodzących o skuteczności lub braku skuteczności.</i></p> <p><u>Poziomy rekomendacji:</u></p> <p>1- kategoria dowodów A i dobry stosunek ryzyka-korzyści</p> <p>2- kategoria dowodów A i umiarkowany stosunek ryzyka-korzyści</p> <p>3-kategoria dowodów B</p> <p>4-kategoria dowodów C</p> <p>5-kategoria dowodów D</p>
<p><b>EPA 2015</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p><u>Wytyczne odnoszące się do leczenia schizofrenii i schorzeń powiązanych</u></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do leczenia objawów negatywnych.</p> <p>Wczesna interwencja u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy powinna mieć na celu nie tylko zapobieżenie pierwszemu epizodowi psychotycznemu, ale także rozwinięciu się deficytów w funkcjonowaniu np. społecznym, zawodowym oraz w środowisku szkolnym (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>Zastosowanie terapii psychologicznej, w szczególności terapii poznawczo-behawioralnej, oraz interwencji farmakologicznej jest w stanie zapobiec lub opóźnić pierwszy epizod psychotyczny u dorosłych w stanach klinicznych wysokiego ryzyka (Poziom rekomendacji: A).</p> <p>W przypadku braku skuteczności interwencji psychologicznych, należy włączyć małe dawki leków przeciwpsychotycznych II generacji (Poziom rekomendacji: D).</p> <p>Długotrwała terapia zapobiegawcza lekami przeciwpsychotycznymi jest niewskazana (Poziom rekomendacji: D).</p> <p><u>Informacje o sile rekomendacji:</u></p> <p>A – metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędów metodologicznych;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	C – materiał dowodowy zawierający dobrze przeprowadzone badania kontrolno-kliniczne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów metodologicznych; D – opinia eksperta

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie dwóch ekspertów klinicznych na temat stosowania produktów leczniczych Reagila (kariprazyna) w ocenianym wskazaniu. Opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Marek Jarema Kierownik III kliniki Psychiatrycznej Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa	Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, Poznań
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	- Leczenie lekami p/psychotycznymi II generacji (75%) - Leczenie klozapiną (15%)	Leki przeciwdepresyjne (30%) Amisulpryd w małych dawkach (20%)
Istotne kliniczne punkty końcowe	Ustąpienie lub istotne klinicznie złagodzenie osiowych objawów schizofrenii oraz objawów pozytywnych i negatywnych	Poprawa w zakresie punktacji objawów negatywnych o 30%
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Złagodzenie objawów pozytywnych schizofrenii	Subiektywna poprawa w zakresie objawów negatywnych
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	- Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne nie zawsze są skuteczne - Jedna z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych – leczenie elektrowstrząsami, jest niedostępna dla wielu chorych (tylko nieliczne ośrodki w Polsce wykonują takie zabiegi) - Pacjenci nie zawsze stosują się do zaleceń lekarza w kwestii przyjmowania leków - Używanie substancji psychoaktywnych przez chorych znacznie utrudnia, a wręcz uniemożliwia uzyskanie istotnej poprawy stanu chorego	Niezadowalająca skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	- Zobowiązanie ośrodków leczenia psychiatrycznego do prowadzenia także leczenia elektrowstrząsami - Zniesienie wskazań refundacyjnych dla leków p/psychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu, jedynie dla chorych z „udokumentowanym uporczywym brakiem współpracy” - Zwiększenie dostępności pozafarmakologicznych opcji terapeutycznych (psychoterapia, terapia zajęciowa itd.)	Refundacja kariprazyny dla leczenia nasilonych objawów negatywnych
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Oceniana technologia nie niesie niebezpieczeństwa nowych potencjalnych problemów. Problemy te są znane: niewłaściwy dobór opcji farmakologicznej, brak współpracy chorego w leczeniu, nieskuteczność leczenia (oporność na leczenie), używanie przez chorych substancji psychoaktywnych, ograniczona dostępność do właściwych terapii (zbyt mała liczba psychiatrów, długie oczekiwanie na wizytę, brak niektórych opcji terapeutycznych)	Nie dostrzegam
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z	Żadne	Ryzyko nadmiernego przepisywania kariprazyny uważam za niewielkie

<b>Rodzaj technologii</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Marek Jarema</b> Kierownik III kliniki Psychiatrycznej Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa	<b>Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, Poznań
<b>objęciem refundacją ocenianej technologii</b>		
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy na schizofrenię z nasilonymi/dominującymi objawami negatywnymi</i>	<i>Dotychczas nie określono pacjentów o specyficznej charakterystyce objawów negatywnych, którzy mogliby najbardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy na schizofrenię w fazie ostrej choroby</i>	<i>Jak wyżej</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest obecnie refundowanych technologii lekowych we wskazaniu *leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne*. Do innych leków neuroleptycznych II generacji obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu schizofrenia (wskazanie szersze niż oceniane) należą: amisulpryd, arypiprazol, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, paliperidon, rysperydon, sertindol, zyprazydon.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał olanzapinę, arypiprazol oraz rysperydon. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 6. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Olanzapina Arypiprazol Rysperydon</b>	<p>Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych, u chorych z przewagą objawów negatywnych, brakuje terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie badań randomizowanych, kontrolowanych aktywną interwencją. Kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym przez wytyczne PTP 2019 do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.</p> <p>W przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych wytyczne PTP 2019 zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, arypiprazol, kłozapina, kwetiapina, lurasydol, olanzapina, paliperidon, rysperydon, sertindol, zyprazydon. Należy jednak podkreślić, iż leki te są skuteczne głównie w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii, a w zdecydowanej większości nie były one przebadane w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi.</p> <p>Lurasydol nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (...). Pozostałe wymienione powyżej opcje terapeutyczne mogą stanowić potencjalne komparatory dla kariprazyny. Należy jednak podkreślić, iż leki te są finansowane w Polsce w leczeniu schizofrenii lub w chorobach psychicznych, bez wyszczególnienia populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi (...).</p> <p>Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne została przedstawiona na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego (...). [Wróbel 2019].</p> <p>Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udziały stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych utrzymujących się przewlekłe od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych stosowane są następujące leki przeciwpsychotyczne: olanzapina (46% chorych); arypiprazol (32% chorych);</p>	<p>Wybór olanzapiny, arypiprazolu oraz rysperydonu należy uznać za zasadny.</p> <p>Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że spośród produktów refundowanych we wskazaniu schizofrenia, amisulpryd wymieniany jest w wytycznych PTP 2019 jako lek zalecany u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych, a także fakt, że jego wskazanie rejestracyjne wskazuje na stosowanie go w populacji pacjentów ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych, oprócz olanzapiny i arypiprazolu stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w analizach HTA przedłożonych przez wnioskodawcę.</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>rysperydon (17% chorych); kwetiapina (8% chorych); klozapina (8% chorych); amisulpryd (7% chorych); flupentyksol (7% chorych); haloperydol (4% chorych); lewomepromazyna (4% chorych); paliperidon (2% chorych); sulpiryd (2% chorych); zuklopentyksol (1% chorych).</i></p> <p><i>Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród refundowanych w Polsce leków przeciwpsychotycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla kariprazyny w analizowanej populacji chorych, olanzapina, arypiprazol i rysperydon są najczęściej stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej. Według dostępnych danych leki te podawane są głównie doustnie. Uznano więc, iż stosowane doustnie olanzapina, arypiprazol i rysperydon powinny stanowić komparatory dla analizowanej interwencji (...).</i></p>	

### Komentarz Agencji:

W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca przywołuje zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP 2019), w których kariprazyna jest jedynym lekiem zalecanym do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Natomiast w zakresie leczenia pełnego spektrum objawów negatywnych wytyczne zalecają zastosowanie następujących leków: amisulpryd, arypiprazol, klozapina, kwetiapina, lurasydol, olanzapina, paliperidon, rysperydon, sertindol, zyprazydon. Biorąc pod uwagę wyniki badania epidemiologicznego Wróbel 2019, olanzapina, arypiprazol i rysperydon zostały uznane przez wnioskodawcę za najczęściej stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej, tym samym powinny stanowić komparatory dla ocenianej interwencji.

Niemniej jednak analitycy Agencji, biorąc pod uwagę, że spośród produktów refundowanych we wskazaniu schizofrenia, amisulpryd wymieniany jest w wytycznych PTP 2019 jako lek zalecany u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych, a także fakt, że jego wskazanie rejestracyjne (np. preparat Solian, ApoSuprid, Aurovitas) obejmuje leczenie pacjentów ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych, oprócz olanzapiny i arypiprazolu stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w analizach dołączonych do przedmiotowego wniosku.

Powyższa uwaga została przekazana wnioskodawcy w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych. W odpowiedzi powtórzono argumenty przedstawione w przekazanych analizach. Powołując się na badanie Wróbel 2019 wskazano, iż *amisulpryd w praktyce klinicznej w rozpatrywanej populacji chorych stosowany jest zdecydowanie rzadziej (jedynie 7% chorych) niż leki wskazane jako komparatory dla kariprazyny, tj. olanzapina (46% chorych), arypiprazol (32% chorych) i rysperydon (17% chorych).*

Jednocześnie należy podkreślić, iż badanie Wróbel 2019 potwierdza fakt stosowania w ocenianym wskazaniu wielu różnych leków przeciwpsychotycznych, które zdaniem analityków Agencji mogą stanowić komparatory dla ocenianej interwencji.

Potwierdza to opinia prof. Marka Jaremy, który jako technologie opcjonalne wskazał leczenie z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych II generacji oraz leczenie klozapiną. Natomiast Prof. Janusz Rybakowski wymienia leki przeciwdepresyjne oraz amisulpryd w małych dawkach.

Szersze podejście do analizowanych komparatorów potwierdza również analiza HTA przeprowadzona przez Walijską agencję HTA (AWMSG 2020), w której oceniano produkt Reagila w populacji pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi. Jako technologie opcjonalne wskazano w niej: rysperydon, arypiprazol, olanzepinę, kwetiapinę i amisulpryd.

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów uznano za niewystarczające.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Reagila (KAR, kariprazyna) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne	-	-
Interwencja	Kariprazyna (produkt leczniczy Reagila)	Inna niż wymieniona.	-
Komparator*	Olanzapina, aripiprazol, rysperydon (w podaniu doustnym)^	Niezgodny z założonymi	W analizie klinicznej nie uwzględniono wszystkich technologii alternatywnych możliwych do stosowania i refundowanych w ocenianym wskazaniu. Zdaniem analityków Agencji, oprócz olanzapiny, aripiprazolu i rysperydonu zasadnym jest również uwzględnienie amisulprydu, wymienianego w wytycznych PTP 2019 jako lek zalecany u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych. Pełny komentarz w zakresie doboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: nasilenie objawów schizofrenii (w tym objawów negatywnych) i stopień poprawy; poprawa funkcjonowania chorego; nasilenie objawów pozapiramidowych; profil bezpieczeństwa (np. działania/zdarzenia niepożądane, w tym prowadzące do przerwania udziału w badaniu, zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi, wpływ leku na wywoływanie myśli i zachowań samobójczych, na masę ciała i metabolizm oraz na układ sercowo-naczyniowy).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	-



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>#</sup>)</li> <li>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie</li> <li>Publikacje pełnotekstowe</li> <li>Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</li> <li>Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście</li> <li>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</li> </ul>	-

\*kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych; ^w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, do przeglądu zostały włączone badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie; #nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań pierwotnych i opracowań wtórnych w następujących medycznych bazach danych: Medline, Embase, Cochrane Library w dniu 12.09.2019 r. Dodatkowo przeszukano strony internetowe FDA, EMA, URPLW MiPB oraz WHO UMC. Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych oraz piśmiennictwo zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych.

Należy jednak wskazać, iż po wznowieniu postępowania refundacyjnego, które zostało zawieszono przez wnioskodawcę w związku z pismem Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, do przekazanej odpowiedzi nie dołączono zaktualizowanej AKL. Tym samym wątpliwości budzi aktualność przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). Strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i wnioskowanej interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 5.02.2020 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli jeden przegląd systematyczny Leucht 2017, który nie został włączony do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż przegląd ten nie spełniał kryteriów włączenia w zakresie populacji. Do wyników niniejszego przeglądu odniesiono się w komentarzu Agencji (rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (KAR) wnioskodawca włączył jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną otrzymującą rysperydon (RYS) – publikacja Németh 2017. W analizie uwzględniono również publikację Fleischhacker 2019 oraz dokument EMA 2017, przedstawiające dodatkowe wyniki do powyższego badania.

Ponadto w zakresie opracowań wtórnych, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 2 przeglądów systematycznych, Krause 2018 oraz McDonagh 2017. Do wyników uzyskanych w odnalezionych przeglądach wtórnych odniesiono się w komentarzu Agencji (rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania Nemeth 2017 włączonego do analizy wnioskodawcy. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
<p><b>Nemeth 2017 (Nemeth 2017, Fleischhacker 2019, EMA 2017)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gedeon Richter Plc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Zadeklarowano potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie fazy IIIb</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> superiority</p> <p><u>Interwencje:</u> Kariprazyna (KAR) doustnie: w dawce 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg (dawka docelowa) lub 6 mg na dobę.</p> <p><u>Komparator:</u> Risperidon (RYS) doustnie: w dawce 2 mg, 3 mg, 4 mg (dawka docelowa) lub 6 mg na dobę.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dzień 0. – 6. od randomizacji: 1,5 mg KAR lub 2 mg RYS na dobę,</li> <li>• Dzień 7. – 13.: 3 mg KAR lub 3 mg RYS na dobę,</li> <li>• Od 14. dnia dawka docelowa KAR – 4,5 mg KAR lub 4 mg RYS na dobę.</li> </ul> <p><u>Średnia dzienna dawka:</u> KAR: 4,2 mg (SD:0,6) RYS: 3,8 mg (SD:0,4)</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Okres wprowadzenia – 4 tyg.</li> <li>• Okres podwójnie zaślepienia – 26 tyg. (2 tyg., ustalenie dawki i 24 tyg. okresu kontynuacji leczenia)</li> </ul> <p><u>Obserwacja po zakończeniu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 tyg.</li> </ul> <p><u>Mediana czasu trwania leczenia:</u> 182 dni (IQR: 180;0; 182;0)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-65 r.ż.;</li> <li>• schizofrenia zdiagnozowana na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (wersja czwarta)<sup>a</sup> potwierdzona za pomocą kryteriów SCI, wersja dostosowana do użycia w badaniach klinicznych), trwająca co najmniej 2 lata przed badaniem przesiewowym (wszystkie podtypy schizofrenii dozwolone);</li> <li>• stabilizacja choroby przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (np. brak hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych, zaostrzeń lub ubezwłasnowolnienia);</li> <li>• przewaga objawów negatywnych od co najmniej 6 miesięcy, stwierdzona na podstawie dokumentacji medycznej chorego lub oceny badacza;</li> <li>• wynik wynoszący <math>\geq 24</math> punkty w części opisującej objawy negatywne skali PANSS-FSNS;</li> <li>• wynik wynoszący <math>\geq 4</math> punkty w co najmniej dwóch z trzech domen kwestionariusza PANSS opisujących objawy negatywne (afekt błady, bierno-apatyczne wycofanie społeczne oraz brak spontaniczności i płynności w rozmowie) oceniany w czasie badania przesiewowego i okresu lead-in;</li> <li>• wynik kwestionariusza PANSS-FSNS uzyskany w czasie badania przesiewowego przez danego chorego nie mógł różnić się więcej niż o 25% od wyniku uzyskanego w okresie lead-in;</li> <li>• wskaźnik masy ciała (BMI) w zakresie od 18 kg/m<sup>2</sup> do 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• prawidłowe wyniki badań fizykalnych, prawidłowe czynności życiowe, wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• wyniki elektrokardiogramu (EKG). W sytuacji nieprawidłowych wyników, włączenie chorego do badania było możliwe o ile uznano nieprawidłowości za nieistotne klinicznie;</li> <li>• negatywny wynik testu ciąży oraz stosowanie przez kobietę w wieku rozrodczym skutecznej antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie choroby innej niż schizofrenia na podstawie kryteriów DSM-IV-TM;</li> <li>• inne zaburzenie psychiczne, neurologiczne lub behawioralne, które mogłoby przeszkadzać w prowadzeniu lub interpretacji wyników badania;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik w skali PANSS-FSNS;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik w skali PSP;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik w skali CGI;</li> <li>• wynik w skali PANSS;</li> <li>• wynik w skali CDSS;</li> <li>• wynik w skali SAS;</li> <li>• profil bezpieczeństwa (w tym dane dla 2-tygodniowego, dodatkowego okresu oceny bezpieczeństwa zakończeniu leczenia)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi na próbę leczenia epizodu psychotycznego rysperydonem w przeszłości;</li> <li>• terapia rysperydonem w ciągu 6 tyg. trwania fazy przesiewowej;</li> <li>• niestabilny stan chorego</li> <li>• objawy depresyjne o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu<sup>^</sup>;</li> <li>• klinicznie istotny parkinsonizm*;</li> <li>• przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania;</li> <li>• znaczące ryzyko samobójstwa w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia badania na podstawie oceny badacza w skali C-SSRS (Skala Oceny Skłonności Samobójczych Opracowana na Uniwersytecie Columbia) oraz 1 próba samobójcza w ciągu 5 lat przed kwalifikacją do badania;</li> <li>• agresywne zachowania w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do badania według badacza oraz zakłócające i agresywne zachowania ocenione za pomocą skali PSP jako: wyraźne, o ciężkim nasileniu lub bardzo ciężkie;</li> <li>• pojedynczy epizod schizofreniczny bez objawów resztkowych na podstawie kryteriów DSM-IV-TR;</li> <li>• nadużywanie lub uzależnienie od substancji (innej niż nikotyna i kofeina) w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją do badania;</li> <li>• w wywiadzie nietolerancja lub nadwrażliwość na kariprazynę, rysperydon lub określone leki ratunkowe lub jakkolwiek ciężka alergia na lek lub nadwrażliwość;</li> <li>• leczenie innymi lekami psychotropowymi (leczenie ratunkowe dozwolone jedynie podczas okresu wstępnego);</li> <li>• przyjmowanie dodatkowych leków psychotropowych (z wyjątkiem lorazepamu, oksazepamu lub diazepam w krajach, gdzie lorazepam nie był łatwo dostępny) eliminujących pobudzenie, drażliwość, wrogość, niepokój;</li> <li>• przyjmowanie: eszopiklonu, zopiklonu, zolpidemu, zolpidemu o przedłużonym uwalnianiu, wodzianu chloralu lub zaleplonu, difenhydraminy, benzatropiny lub równoważnika lub propranololu;</li> <li>• wszelkie równoczesne schorzenia, które mogłyby zakłócać przebieg badania oraz utrudniać interpretację wyników badań lub powodować złe samopoczucie chorego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>  Analiza bezpieczeństwa:  KAR N=230  RYS N=230  Zmodyfikowana populacji ITT (mITT):  KAR N=227</p>	

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe uwzględnione w analizie
		RYS N=229 <u>Utrata pacjentów zbadania:</u> utracono łącznie 105 pacjentów <ul style="list-style-type: none"> <li>• KAR – 52 osoby</li> <li>• RYS – 53 osoby</li> </ul>	

<sup>a</sup>DSM-IV to klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. DSM-IV zakłada 5 wymiarów klasyfikacji: zaburzenia kliniczne; zaburzenia osobowości, zaburzenia rozwojowe; stany ogólnomedyczne; problemy psychospołeczne i środowiskowe; poziom przystosowania. Ocena uzupełnia się o ocenę psychodynamiczną, rozpoznanie różnicowe, rokowanie plan leczenia oraz ocenę funkcjonowania w zakresie życia psychicznego, społecznego i zawodowego. Obecnie obowiązująca klasyfikacja DSM-5 zniósła podział schizofrenii na podtypy; ^wynik w skali CDSS wynoszący >6 punktów; \*oceniany przez badaczy lub wynik wynoszący >3 punkty uzyskany łącznie w ośmiu pierwszych domenach skali SAS; PANSS – ang. Positive and Negative Syndrome Scale – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych; PANSS-FSNS – ang. Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for negative symptoms – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych; CGI – ang. Clinical Global Impression – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego; CDSS – ang. Calgary Depression Scale for Schizophrenia – skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię; SAS – ang. Simpson-Angus Scale – Skala oceny Simpsona i Angusa

**Tabela 11. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy**

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/kwestionariusza	Kierunek zmiany	Istotność kliniczna
<b>Skala PANSS -FSNS</b>	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych. W ramach skali PANSS-FSNS ocena obejmuje następujące domeny: N1 (afekt błady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), G7 (spowolnienie ruchowe) i G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność). Każdy z negatywnych objawów można ocenić w zakresie od 1 do 7 pkt (1 – brak objawów, 7 – najcięższe nasilenie objawów). Wynik całkowity dla skali PANSS-FSNS wynosi od 7 do 49 pkt.	Im wyższy wynik w skali PANSS-FSNS tym większe nasilenie choroby i mniejsza skuteczność leczenia.	W zależności od przyjętego punktu odniesienia, MCID (minimalna różnica istotna klinicznie) dla wyniku w skali PANSS-FSNS mieści się w zakresie od 2,2 do 3,8 pkt (co odpowiada zmianie wyniku o 8%-14%) lub od -4,0 do -6,7 pkt (co odpowiada zmianie wyniku o 18%-24%) [Barabassy 2019].
<b>Skala PANSS -FSPS</b>	Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów pozytywnych). W ramach skali PANSS-FSPS ocena obejmuje następujące domeny: P1 (urojenia), P3 (omamy), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość) oraz G9 (niezwykłe treści myśli). Wynik mieści się w zakresie od 5 do 35 pkt.	Im wyższy wynik w skali PANSS-FSPS tym większe nasilenie choroby i mniejsza skuteczność leczenia.	Brak informacji.
<b>Skala PSP (ang. Personal and Social Performance Scale)</b>	Wynik całkowity mieści się w zakresie od 1 do 100 pkt. Stopień nasilenia trudności oceniany jest jako: brak trudności, łagodny, obecność nieznacznych trudności, znaczne trudności, ciężki, bardzo ciężki. Skala ta została zwalidowana u chorych na schizofrenię, zarówno podczas zaostrzenia objawów, jak i w stabilnej fazie choroby. Wyniki przedstawione są w następujących przedziałach: – 100-91 pkt – doskonałe funkcjonowanie we wszystkich 4 obszarach; – 90-81 pkt – dobre funkcjonowanie w 4 głównych obszarach, obecność jedynie powszechnych problemów lub trudności; – 80-71 pkt – łagodne trudności w co najmniej 1 obszarze a-c; – 70-61 pkt – manifestacja trudności (nieznaczających) w co najmniej 1 obszarze a-c lub łagodne trudności w obszarze d; – 60-51 pkt – znaczące trudności w 1 obszarze a-c lub manifestacja trudności w obszarze d; – 50-41 pkt – znaczące trudności w co najmniej 2 obszarach lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze a-c, z/bez trudności w obszarze d; – 40-31 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 1 obszarze i znaczące trudności w co najmniej 1 obszarze a-c lub znaczące trudności w obszarze d;	Wyższy wynik oznacza poprawę funkcjonowania chorego. W przypadku oceny w poszczególnych domenach/kategoriach korzystny jest niższy wynik.	10-punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne dla chorych zarówno w ostrej, jak i stabilnej fazie schizofrenii i uważany jest za MCID [Morosini 2000, CADTH 2017].

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 30-21 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia w 2 obszarach a-c lub trudności o ciężkim stopniu nasilenia w obszarze d, z /bez trudności w obszarach a-c;</li> <li>- 20-11 pkt – trudności o ciężkim stopniu nasilenia we wszystkich obszarach z/bez trudności w obszarze dotyczącym funkcjonowania ogólnego;</li> <li>- 10-1 pkt – brak niezależności w zakresie podstawowego funkcjonowania, zachowania ekstremalne, brak zagrożenia dotyczącego przeżycia lub ryzyko zgonu z powodu niedożywienia, odwodnienia bądź zakażenia [Morosini 2000].</li> </ul> <p>W badaniu oceniano także zmianę wyniku w skali PSP w domenach/kategoriach dotyczących dbania o siebie, aktywności użytecznych społecznie, relacji osobistych i społecznych, niepokojących i agresywnych zachowań. Wynik w domenach skali PSP oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności w 6 - punktowej skali, gdzie 0. oznacza brak objawów, a 6. - bardzo ciężkie nasilenie objawów.</p>		
<b>CGI-S</b>	<p>Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) składa się z 2 pozycji ocenianych przez badającego. W ramach tej skali ocenia się nasilenie objawów (ang. Scale Severity) oraz stopień poprawy (ang. Scale Improvement) u chorych. W ramach skali CGI-S ocenia się nasilenie objawów (ang. Scale Severity).</p> <p>W skali CGI-S badający odpowiada na 1 pytanie dotyczące aktualnego stopnia nasilenia choroby psychicznej u chorego. Stopień nasilenia oceniany jest w 7-punktowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby;</li> <li>2 – chory jest na pograniczu choroby psychicznej;</li> <li>3 – choroba o łagodnym stopniu nasilenia;</li> <li>4 – choroba o umiarkowanym stopniu nasilenia;</li> <li>5 – choroba o znaczącym nasileniu;</li> <li>6 – choroba o ciężkim stopniu nasilenia;</li> <li>7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby [Busner 2007].</li> </ol> <p>Ocena opiera się na zaobserwowanych i zgłoszonych objawach, zachowaniu chorego i jego funkcjonowaniu w ciągu ostatnich siedmiu dni. Jako że objawy i zachowanie mogą zmieniać się w przeciągu tygodnia, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia objawów choroby w tym okresie [Busner 2007].</p>	Wyższy wynik oznacza pogorszenie się stanu chorego.	Za najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-I uznaje się zmianę o 3 punkty [Barabassy 2019].
<b>CGI-I</b>	<p>Wynik w skali CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego) oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. W ramach skali CGI-I ocenia się stopień poprawy (ang. Scale Improvement) u chorych.</p> <p>W skali CGI-I ocenia się aktualny stan chorego względem jego stanu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wykonywana jest w 7-punktowej skali:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 – bardzo duża poprawa;</li> <li>2 – znaczna poprawa;</li> <li>3 – niewielka poprawa;</li> <li>4 – brak zmian;</li> <li>5 – niewielkie pogorszenie;</li> <li>6 – znaczne pogorszenie;</li> <li>7 – bardzo duże pogorszenie [Busner 2007].</li> </ol>	Wyższy wynik oznacza nasilenie choroby	
<b>Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS)</b>	<p><b>Skala PANSS</b></p> <p>Skala PANSS pozwala na ocenę pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych. Jest to rozbudowana, 30-punktowa skala służąca do badania dwuwymiarowego modelu zespołu schizofrenicznego.</p> <p>Zakres wartości dla ogólnego wyniku w skali PANSS wynosi od 30 do 210 pkt.</p>	Wyższy wynik oznacza pogorszenie stanu chorego i nasilenie objawów schorzenia (niższy wynik jest korzystny)	

	<p><b>Podskala PANSS dotycząca objawów negatywnych</b></p> <p>Podskala PANSS dotycząca objawów negatywnych obejmuje następujące domeny: N1 (afekt blady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli), N5 (zaburzenia myślenia abstrakcyjnego), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), N7 (myślenie stereotypowe).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.</p>	Wyższy wynik oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę ogólnego wyniku w skali PANSS przyjmuje się zmianę w zakresie od 4,25 do 8,30 pkt [Leddy-Stacy 2016]
	<p><b>Podskala PANSS dotycząca objawów pozytywnych</b></p> <p>Podskala PANSS dotycząca objawów pozytywnych obejmuje następujące domeny: P1 (urojenia), P2 (dezorganizację pojęciową), P3 (omamy), P4 (pobudzenie), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość), P7 (wrogość).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.</p>	Wyższy wynik oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Brak informacji.
	<p><b>Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej</b></p> <p>Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej obejmuje następujące domeny: G1 (troskę o zdrowie), G2 (lęk), G3 (poczucie winy), G4 (napiecie), G5 (manierizm i przyjmowanie pozy), G6 (depresyjność), G7 (spowolnienie ruchowe), G8 (brak współpracy), G9 (niezwykłe treści myśli), G10 (dezorientację), G11 (zaburzenia uwagi), G12 (brak krytycyzmu), G13 (zaburzenia woli), G14 (osłabienie kontroli impulsów), G15 (zaabsorbowanie wewnętrzne), G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych).</p> <p>Wynik mieści się w zakresie od 16 do 112 pkt.</p>	Wyższy wynik oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Brak informacji.
	<p><b>Skala PANSS – czynniki pochodne dla objawów negatywnych i poznawczych</b></p> <p>W badaniu Nemeth 2107 oceniano następujące domeny: awolucję, zachowania społeczne Liemburga, deficyt ekspresyjny Liemburga, deficyt ekspresyjny Khana, pięciokątny model struktury, dezorganizację myślową Mardera, funkcjonowanie prospołeczne i podskalę poznawczą Meltzera..</p>	Niższy wynik jest korzystny.	Brak informacji.
	<p><b>Skala PANSS – czynniki Mardera</b></p> <p>W badaniu oceniano następujące czynniki: lęk/depresja, niekontrolowana wrogość/ pobudzenie, objawy pozytywne.</p>	Niższy wynik jest korzystny.	Brak informacji.
<b>Skala Calgary (CDSS)</b>	Służy ocenie nasilenia objawów depresyjnych w schizofrenii. Składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0 do 3 pkt., gdzie 0 oznacza brak danego objawu a 3 objaw o ciężkim stopniu nasilenia. W skali CDSS oceniane są następujące pozycje: depresja subiektywna, poczucie beznadziejności, autodeprecjacja, poczucie winy, wina patologiczna, poranna depresja, wczesne budzenie się, samobójstwo, depresja obserwowana.	Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.	MCID dla skali CDSS wynosi 1,3 pkt [Amri 2014]
<b>Skala oceny Simpsona i Angusa (Skala SAS)</b>	Jest to 10-elementowa skala stworzona w celu oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych. Ocenianych jest wiele czynników m.in.: chód pacjenta, opadanie, sztywność ramion, drżenie, czy ślinienie. Każdy z czynników oceniany jest w skali od 0 do 4 pkt, gdzie najniższa wartość to brak objawu, zaś maksymalna –największe jego nasilenie. Ocena obejmuje następujące elementy: chód; opuszczanie ramion; wstrząsanie ramionami; sztywność łokcia; sztywność nadgarstka;	Wyższy wynik oznacza nasilenie objawów.	MCID dla skali SAS wynosi od 0,3 do 0,65 pkt [CADTH 2017].

	<p>ruch wahadłowy nóg; opuszczanie głowy; objaw opukiwania gładzizny (ang. glabella tap); drżenie; ślinienie.</p> <p>Każdy element oceniany jest w 5-punktowej skali (0. – brak objawu, 4. – natężona obecność nieprawidłowości). Wynik średni uzyskiwany jest przez zsumowanie punktów dla poszczególnych elementów i podzielenie przez 10. Niższy wynik wskazuje na lepszy stan chorego [Simpson 1970].</p> <p>W badaniu oceniano domeny 1-8. Wynik całkowity dla tych domen mieści się w zakresie od 0 do 32 pkt.</p>		
--	--	--	--

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RCT włączonego do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityka Agencji**

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
Nemeth 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

W ocenie wnioskodawcy badanie Nemeth 2017 wiąże się z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. Analitycy Agencji przychylają się do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach dokonanej przez wnioskodawcę.

Badania wtórne włączone do analizy wnioskodawcy ocenili za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych Krause 2018 oraz McDonagh 2017 została oceniona na niską. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 7.4 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące jakości badania Nemeth 2017 i ograniczenia analizy klinicznej wskazane w AKL wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 4.1.4. przedmiotowego opracowania.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Zgodnie z opisem metodologii badania Nemeth 2017, w czasie trwania badania dopuszczalne było tylko jednorazowe zmniejszenie lub zwiększenie dawki w ramach każdej modyfikacji dawki docelowej. Ponadto w protokole badania podano zalecenie o utrzymaniu dawki docelowej lub jeśli to możliwe, powrót do niej po każdej modyfikacji. Jednolity, zaplanowany schemat dawkowania wydaje się odbiegać od koncepcji zindywidualizowanego dostosowania terapii u pacjentów ze schizofrenią. Jednocześnie należy podkreślić, iż odsetek pacjentów, u których nastąpiła modyfikacja był zbliżony (19,1% w grupie kariprazyny i 22,2% w grupie rysperydonu).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 133-134 AKL wnioskodawcy):**

- część wyników badania Németh 2017 nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono uzupełniające dane m.in. z dokumentu EMA 2017;
- część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych; dla części wyników istotność statystyczną dla różnic między grupami określono jedynie na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc;
- badanie Németh 2017 zostało zaprojektowane i przeprowadzone zgodnie z wytycznymi EMA, które są zgodne z opiniami ekspertów na całym świecie. Jednak wcześniejsze leczenie, które zostało zaprzestane 2-4 tygodnie po rozpoczęciu badania, mogło mieć wpływ na brak długotrwałych zmian w pomiarach parametrów

*metabolicznych lub masy ciała. Nie można więc wykluczyć efektu przeniesienia (ang. carryover) w przypadku pomiarów dokonywanych w pierwszych tygodniach badania;*

- *w badaniu Németh 2017 nie prowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia chorych związaną ze stanem zdrowia;*
- *populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy, u których nie występują objawy depresyjne. Kryterium wykluczenia chorych z badania Németh 2017 stanowiła jedynie obecność objawów depresyjnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (wynik w skali CDSS wynoszący >6 punktów). Należy zauważyć, iż dane demograficzne dla chorych włączonych do badania Németh 2017 wskazują, iż w chwili rozpoczęcia badania nasilenie objawów depresyjnych u chorych uczestniczących w badaniu było jedynie nieznaczne (wynik w skali PANSS – podskala dotycząca ogólnej psychopatologii dla depresji wynosił 1,5 pkt w obu grupach<sup>1</sup>, zaś wynik początkowy w skali CDSS wynosił średnio jedynie 0,72 i 0,86 pkt<sup>2</sup>;*
- *nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej;*
- *nie odnaleziono danych pozwalających na ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAR w rozpatrywanej populacji docelowej (w badaniu włączonym do analizy ocenę prowadzono przez 26-28 tygodni).*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- *Ocenę efektywności klinicznej karipirazyny w ocenianym wskazaniu oparto na wynikach jednego badania RCT, w którym przedstawiono porównanie z rysperydonem. Obecnie brak jest innych badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi. Brak jest również badań dotyczących porównań innych leków przeciwpsychotycznych w tak wyodrębnionej populacji (pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi). Dostępne są jedynie nieliczne badania dotyczące leczenia pełnego spektrum objawów negatywnych lub badania dotyczące populacji ogólnej pacjentów ze schizofrenią, w ramach, których analizowany jest wpływ leku na objawy negatywne.*
- *W raporcie rejestracyjnym EPAR 2017 jako ograniczenie wyników opisanych w badaniu Nemeth 2017 wskazano brak spójnych danych pozwalających ocenić jakie różnice w wynikach raportowanych w badaniach dotyczących kontroli objawów negatywnych są uznawane za klinicznie istotne. Tym samym, interpretacja wyników uzyskanych w badaniu Nemeth 2017 w zakresie ich znaczenia klinicznego cechuje się niepewnością.*
- *W kryteriach włączenia publikacji do AKL wnioskodawcy jako komparatory wskazano rysperydon, olanzapinę i arypiprazol. Jednocześnie nie przedstawiono wyników dotyczących porównania efektywności klinicznej tych substancji z kariprazyną. Tym samym, jedyną technologię alternatywną uwzględnioną w AKL wnioskodawcy jest rysperydon. Przy tym, nie przedstawiono danych pozwalających wnioskować, iż wyniki uzyskane w grupie rysperydonu są reprezentatywne dla innych leków stosowanych w ocenianej populacji.*

*W piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali, iż ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z ww. substancjami, konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego względem wspólnego komparatora. W odpowiedzi wskazano, iż porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawienia wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego. Dostępne dane wskazują, że porównania te obejmowałyby zestawienie wyników dla karipirazyny z wynikami dla pozostałych komparatorów w populacji szerszej niż wnioskowana, co uniemożliwiłoby wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa karipirazyny względem tych komparatorów we wnioskowanej populacji docelowej. Kluczowym jest, iż charakterystyka szerokiej populacji chorych ze schizofrenią jest zupełnie inna niż tych z przeważającymi, przetrwałymi, pierwotnymi objawami negatywnymi. Inne są też cele terapeutyczne w analizowanej populacji chorych. Wykonanie porównania dla tych dwóch populacji jest nieuzasadnione i obciążone ryzykiem uzyskania błędnych wyników.*

<sup>1</sup> maksymalny możliwy do uzyskania wynik wynosił 7 pkt

<sup>2</sup> skala składa się z dziewięciu pozycji ocenianych od 0. do 3. pkt, gdzie 0. oznacza brak danego objawu a 3. objaw o ciężkim stopniu nasilenia



Co więcej w toku oceny możliwości wykonania raportu HTA analizując różne źródła danych w tym wytyczne PTP 2019 i opracowania wtórne, dla populacji jakkolwiek zbliżonej do populacji docelowej, tj. chorych z przeważającymi objawami negatywnymi (acz niekoniecznie przetrwałymi, pierwotnymi i bez objawów depresyjnych) nie zidentyfikowano badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, a jak wspomniano powyżej wykonanie porównania dla populacji analizowanej w badaniu Nemeth 2017, względem populacji ogólnej wydaje się być błędem metodycznym.

Zdaniem analityków Agencji, brak porównania z aktywnymi komparatorami stanowi poważne ograniczenie analizy. W tej sytuacji zasadnym wydaje się przedstawienie porównania pomiędzy kariprazyną i olanzapiną, aripiprazolem, amisulprydem lub innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w szerszej populacji tj. populacji pacjentów ze schizofrenią, w których uwzględniono ocenę wpływu terapii na obecność objawów negatywnych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu Nemeth 2017, wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla populacji mITT tj. wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i którzy mieli przynajmniej jedną ocenę w skali PANSS-FSNS po rozpoczęciu leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej.

Analizę wyników uzyskanych dla pierwszorzędowego i drugorzędowego punktu końcowego wykonano za pomocą metody MMRM (metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym). Dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowane w oparciu o obserwowane przypadki (bez imputacji brakujących danych) i wyniki analizy wrażliwości wykonanej metodą ANCOVA/LOCF (metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego).

#### **Wynik w skali PANSS-FSNS – pierwszorzędowy punkt końcowy**

Raportowano IS wyższą redukcję nasilenia objawów negatywnych choroby, mierzoną jako zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS-FSNS (analiza metodą MMRM) w 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowej w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS (8,90 vs 7,44 pkt, LSMD=-1,46 (95%CI: -2,39; -0,53, p=0,0022). Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami analizy wrażliwości.

Istotną statystycznie wyższą zmianę wyniku grupie w grupie KAR vs RYS obserwowano od 14. tygodnia badania.

**Uwaga analityka:** Przyjmując, że minimalna różnica istotna klinicznie dla wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych mieści się w zakresie od -4,0 do -6,7 pkt (zmiana wyniku o 18%-24%), raportowane wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej w obu badanych grupach. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na niepewność przyjętego progu ze względu na brak pełnych, zgodnych danych literaturowych dotyczących jego wartości. Brak jest również danych pozwalających jednoznacznie wnioskować o znaczeniu klinicznym różnicy raportowanej między kariprazyną i rysperydonem.

W ramach analizy post-hoc (Fleischhacker 2019), w ocenie poszczególnych domen skali PANSS-FSNS raportowano IS różnice na korzyść grupy stosującej KAR w zakresie: afektu bladego, wycofania emocjonalnego, słabego kontakt z otoczeniem, bierno-apatycznego wycofania społecznego, braku energii i woli, aspołeczności. Dla domeny brak spontaniczności/płynności w rozmowie i spowolnienie ruchowe nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szacowana w badaniu Nemeth 2017 wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PANSS-FSNS wynosiła 0,31 (analiza *post-hoc*). Według autorów badania efekt ten jest klinicznie istotny w odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do placebo (PLC).

Szczegółowe wyniki dotyczące zmiany wyniku w skali PANSS-FSNS przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13. Zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS (pierwszorzędowy punkt końcowy) względem wartości początkowych**

Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>a</sup>	Wartość p <sup>a</sup>
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
PANSS-FSNS* <sup>#</sup>	Analiza podstawowa – metoda MMRM	26 tyg.	-8,90 (0,3) <sup>c</sup>	227	-7,44 (0,4) <sup>c</sup>	229	<b>-1,46 (-2,39; -0,53)</b>	<b>0,0022</b>
	Analiza w oparciu o zaobserwowane przypadki		-9,3 (4,72) <sup>d</sup>	175 <sup>b</sup>	-7,9 (5,30) <sup>d</sup>	178 <sup>b</sup>	<b>-1,40 (-2,45; -0,35)<sup>e</sup></b>	<b>0,003</b>
	Analiza wrażliwości- metoda ANCOVA/LOCF		-8,2 (4,99) <sup>d</sup>	227	229	-6,9 (5,34) <sup>d</sup>	<b>-1,32 (-2,19; -0,46)</b>	<b>0,003</b>
Afekt błady	-1,50 (0,06) <sup>^</sup>		-1,19 (0,06) <sup>^</sup>			<b>-0,29 (b/d)</b>	<b>0,01</b>	
Wycofanie emocjonalne	-1,24 (0,05) <sup>^</sup>		-1,00 (0,06) <sup>^</sup>			<b>-0,24 (b/d)</b>	<b>0,01</b>	
Słaby kontakt z otoczeniem	-1,31 (0,05) <sup>^</sup>		-1,06 (0,06) <sup>^</sup>			<b>-0,24 (b/d)</b>	<b>0,01</b>	
Bierno-apatyczne wycofanie społeczne – brak energii i woli	-1,54 (0,05) <sup>^</sup>		-1,31 (0,05) <sup>^</sup>			-0,23 (b/d)	0,05	
Brak spontaniczności/płynności w rozmowie	-1,46 (0,04) <sup>^</sup>		-1,31 (0,06) <sup>^</sup>			-0,15 (b/d)	NS	
Spowolnienie ruchowe	-1,12 (0,05) <sup>^</sup>	-1,01 (0,06) <sup>^</sup>	-0,11 (b/d)			NS		
Czynne unikanie kontaktów społecznych – aspołeczność	-0,85 (0,06) <sup>^</sup>	-0,68 (0,06) <sup>^</sup>	<b>-0,17 (b/d)</b>	<b>0,042</b>				

\*na podstawie publikacji Nemeth 2017, wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby; \*\*analiza post-hoc na podstawie publikacji Fleischhacker 2019, wyższy wynik wskazuje na większe nasilenie choroby; <sup>a</sup>dane na podstawie publikacji Nemeth 2017; <sup>b</sup>liczba chorych z oceną przeprowadzoną we wskazanym punkcie czasowym; <sup>c</sup>parametr na podstawie danych z publikacji EMA 2017; <sup>d</sup>średnia (SD); <sup>e</sup>MD (95% CI) obliczona przez wnioskodawcę; <sup>^</sup>wartość odczytana z wykresu <sup>#</sup>jako wyniki wyjściowe podano: 27,7 pkt (SD=2,6) w grupie KAR oraz 27,5 (SD=2,4) w grupie RYS.

Skróty: KAR – kariprazyna; RYS – rysperydon; OBS – okres obserwacji; MMRM – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym; LOCF – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów

### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowana jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych raportowano u 157/227 (69,2%) pacjentów z grupy KAR i 133/229 (58,1%) z grupy RYS (wyższa o 62% szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie KAR vs RYS, OR= 1,62; (95%CI: 1,10; 2,38).

Odpowiedź na leczenie definiowaną jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych w skali PANSS-FSNS raportowano u 74% pacjentów więcej w ramieniu kariprazyny w porównaniu z rysperydonem (wynik IS).

Szczegółowe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS**

Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR <sup>a</sup> (95% CI)	RD <sup>a</sup> (95% CI)	NNT <sup>a</sup> (95%CI)	Wartość p <sup>**</sup>
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali PANSS-FSNS ( $\geq 20\%$ obniżenie wyniku względem wartości pocz.)	26 tyg.	157 (69,2)	227	133 (58,1)	229	<b>1,62<sup>a</sup> (1,10; 2,38)</b>	<b>0,11 (0,02; 0,20)</b>	<b>10 (5; 50)</b>	<b>0,0022</b>
Poprawa wyniku w skali PANSS-FSNS ( $\geq 30\%$ obniżenie wyniku względem wartości pocz.) <sup>*</sup>		113 (49,8)		83 (36,2)		<b>1,74<sup>b</sup> (1,20; 2,54)</b>	<b>0,14 (0,05; 0,23)</b>	<b>8 (5; 20)</b>	<b>0,0033</b>

\*analiza post-hoc (populacja mITT); \*\*wartość p na podstawie publikacji Nemeth 2017

<sup>a</sup>oszacowania wnioskodawcy

<sup>a</sup>OR oszacowany w publikacji wynosi 2,08, brak danych dotyczących zakresu przedziału ufności

<sup>b</sup>OR oszacowany w publikacji wynosi 1,97 (95%CI: 1,25; 3,09)

### Wynik w skali PSP (Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego) – drugorzędowy punkt końcowy

W 26. tygodniu okresu obserwacji raportowano IS większą zmianę ogólnego wyniku w skali PSP w grupie stosującej KAR (14,30 pkt) niż w grupie kontrolnej (9,66 pkt), LSMD=4,63, 95%CI: 2,71; 6,56,  $p < 0,0001$ . Analiza wrażliwości potwierdziła uzyskane wyniki.

Uwaga analityka: przyjmując, iż 10-punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne, wyniki istotne klinicznie raportowano w grupie kariprazyny.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej w domenie dotyczącej dbania o siebie, użytecznych społecznie aktywności oraz relacji osobistych i społecznych. Brak różnic IS między grupami obserwowano w domenach dotyczących zachowań niepokojących i agresywnych.

Szacowana wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PSP wynosiła według autorów badania 0,48 (analiza post-hoc). Według autorów badania, efekt ten jest klinicznie istotny w odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do PLC.

**Tabela 15. Zmiana wyniku w skalach PSP oraz CGI względem wartości początkowych (Nemeth 2017)**

Punkt końcowy		OBS	KAR		RYS		LSMD (95% CI) <sup>#</sup>	Wartość p <sup>#</sup>
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali PSP								
PSP*	Analiza podstawowa – metoda MMRM	26 tyg.	14,30 (0,6)**	227	9,66 (0,8)**	229	<b>4,63 (2,71; 6,56)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Analiza w oparciu o zaobserwowane przypadki		15,1 (10,94) <sup>a</sup>	175 <sup>b</sup>	11,5 (10,89) <sup>a</sup>	178 <sup>b</sup>	<b>3,60 (1,32; 5,88)<sup>^</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>
	Analiza wrażliwości- metoda ANCOVA/LOCF		12,6 (11,53) <sup>a</sup>	218	9,1 (11,39) <sup>a</sup>	225	<b>3,66 (1,71; 5,60)</b>	<b>&lt;0,001</b>
PSP – domeny (analiza metodą MMRM) <sup>^^</sup>	Dbanie o siebie	26 tyg.	-0,70 (0,05)	227	-0,50 (0,05)	229	<b>-0,20 (-0,34; -0,06)</b>	<b>0,004</b>
	Użyteczne społecznie aktywności		-0,95 (0,05)		-0,60 (0,06)		<b>-0,35 (-0,50; -0,20)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Relacje osobiste i społeczne		-0,85 (0,05)		-0,61 (0,05)		<b>-0,24 (-0,37; -0,10)</b>	<b>0,0009</b>
	Zachowania niepokojące i agresywne		-0,06 (0,01)		-0,04 (0,02)		-0,02 (-0,07; 0,02)	0,30
Zmiana wyniku w skali CGI <sup>®</sup>								
CGI-S <sup>\$</sup>	26 tyg.	-0,95 (0,05)	227	-0,74 (0,05)	229	<b>-0,21 (-0,36; -0,06)</b>	<b>0,0052</b>	
CGI-I <sup>\$\$</sup>		2,53 (0,07)		2,89 (0,07)		<b>-0,37 (-0,55; -0,19)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	

\*wynik ogólny mieści się w zakresie od 1 do 100 (wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie chorego), wyniki wyjściowe: 48,8 (SD=10,85) w grupie KAR i 48,1 (SD=10,72) w grupie RYS; \*\*parametr SE podano na podstawie danych z publikacji EMA 2017; <sup>#</sup>dane z publikacji Nemeth 2017; <sup>a</sup>średnia (SD); <sup>b</sup>liczba chorych z oceną przeprowadzoną we wskazanym punkcie czasowym; <sup>^</sup>MD (95% CI) oszacowana przez wnioskodawcę; <sup>^^</sup>wynik mieści się w zakresie od 1 do 6 (korzystniejszy jest niższy wyn k); <sup>\$</sup>1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby, 7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby; <sup>\$\$</sup> 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 oznacza bardzo duże pogorszenie; <sup>®</sup> w publikacji nie podano danych wyjściowych dotyczących wyników w CGI

Skróty: PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; KAR – kariprazyna; RYS – rysperydon; OBS – okres obserwacji; MMRM – metoda z zastosowaniem powtórzonych pomiarów w modelu mieszanym; LOCF – metoda analizy wyników z wykorzystaniem danych uzyskanych dla ostatniej obserwacji chorego; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów

W ramach analizy post-hoc wskazano, iż co najmniej 10-punktową poprawę ogólnego wyniku (najmniejsza zmiana uznawana za istotną klinicznie) w skali PSP i zmianę wyniku PSP do wyższej kategorii w czasie 26 tygodni leczenia obserwowano zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie komparatora.

Różnice w częstości występowania powyższych punktów końcowych były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej w porównaniu do grupy rysperydonu:

- wyższa o 84% szansa osiągnięcia >10 pkt poprawy wyniku ogólnego w skali PSP – OR=1,84, 95%CI: 1,26; 2,68, NNT=7, 95%CI: 5; 17;
- wyższa o 76% szansa wystąpienia zmiany wyniku w skali PSP do wyższej kategorii – OR=1,76, 95%CI: 1,20; 2,60, NNT= 8, 95%CI: 5; 25.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 16. Częstość występowania poprawy wyniku w skali PSP oraz w skali CGI – analiza post-hoc, populacja mITT (Nemeth 2017)**

Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR <sup>a</sup> (95% CI)	RD <sup>a</sup> (95% CI)	NNT <sup>a</sup> (95%CI)	Wartość p <sup>a</sup>
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku w skali PSP									
>10 pkt poprawa wyniku ogólnego w skali PSP	26 tyg.	126 (57,8)	218*	96 (42,7)	225*	<b>1,84<sup>b</sup></b> (1,26; 2,68)	<b>0,15</b> (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	<b>0,0010</b>
Zmiana wyn ku w skali PSP do wyższej kategorii		150 (68,8)		125 (55,6)		<b>1,76<sup>c</sup></b> (1,20; 2,60)	<b>0,13</b> (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	<b>0,00095</b>
Poprawa wyniku w skali CGI									
Poprawa wyn ku w skali CGI-I („bardzo duża poprawa” – wynik = 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik = 2 pkt)*	26 tyg.	110 (48,5)	227	78 (34,1)	229	<b>1,82<sup>d</sup></b> (1,25; 2,65)	<b>0,14</b> (0,05; 0,23)	8 (5; 20)	<b>0,0003</b>
Poprawa wyn ku w skali CGI-S (poprawa o ≥1 pkt)*		143 (63,0)		126 (55,0)		1,39 <sup>e</sup> (0,96; 2,02)	0,08 (-0,01; 0,17)	n/d	0,036 <sup>^^</sup>

\*w publikacji Németh 2017 wskazano N=227 dla grupy KAR oraz N=229 dla grupy RYS, jednakże wartości n oraz odsetków wskazane w publikacji odpowiadają N=218 dla grupy KAR i N=225 dla grupy RYS; <sup>a</sup>p-wartość podana w publikacji Nemeth 2017; <sup>o</sup>oszacowania wnioskodawcy; <sup>^</sup>według p-wartości wskazanej przez autorów badania Nemeth 2017 różnica między grupami była istotna statystycznie (p=0,036). Według obliczeń wnioskodawcy różnica między grupami nie osiągnęła IS; <sup>b</sup>wartość OR w podana w publikacji Nemeth 2017: 2,12 (95%CI: 1,35; 3,31); <sup>c</sup>wartość OR w podana w publikacji Nemeth 2017: 2,17 (95%CI: 1,37; 3,44); <sup>d</sup>wartość OR w podana w publikacji Nemeth 2017: 2,37 (95%CI: 1,48; 3,77); <sup>e</sup>wartość OR w podana w publikacji Nemeth 2017: 1,64 (95%CI: 1,03; 2,60). Różnice wynikają z przyjęcia innej metody oszacowania.

Skróty: PSP – Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego; KAR – kariprazyna; RYS – rysperydon; OBS – okres obserwacji

### Pozostałe punkty końcowe

Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu Nemeth 2017, istotne statystycznie różnice na korzyść KAR vs RYS w odniesieniu do zmiany wyniku w 26. tygodniu okresu obserwacji względem wartości początkowych raportowano dla:

- wyników w skali CGI (skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotycząca nasilenia objawów (CGI-S) oraz stopnia poprawy (CGI-I))<sup>3</sup>:
  - istotna statystycznie większa poprawa wyników w skali CGI-S (LSMD=-0,21, 95%CI: -0,36; -0,06, p=0,0052)
  - istotna statystycznie większa poprawa wyniku w skali CGI-I (LSMD=-0,37; 95%CI: -0,55; -0,19, p<0,0001)
  - istotna statystycznie większa częstość występowania poprawy wyniku w skali CGI-I definiowana jako „bardzo duża poprawa” – wynik wynoszący 1 pkt lub „duża poprawa” – wynik wynoszący 2 pkt (49% vs 34%, OR=1,82, 95%CI: 1,25; 2,65)
- wyników w skali PANSS<sup>4</sup>
  - istotna statystycznie poprawa ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych (LSMD=-1,48, 95%CI: -2,38; -0,57).

Uwaga analityka: Przyjmując, iż najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-S oraz CGI-I uznaje się odpowiednio zmianę o 1 i 3 punkty, raportowana zmiana względem wartości wyjściowej nie osiągnęła progu istotności klinicznej w żadnej z badanych grup. Natomiast w odniesieniu do zmiany wyniku w podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych brak jest danych dotyczących progu istotności klinicznej.

W 26. tyg. trwania badania, brak różnic IS między grupami raportowano w odniesieniu do:

<sup>3</sup> Szczegóły dotyczące wyników uzyskanych w skali CGI przedstawiono w Tabeli 15. oraz Tabeli 16. przedmiotowego opracowania.

<sup>4</sup>W AKL wnioskodawcy podano również wyniki analizy post-hoc (publikacja *Fleischhacker 2019*) dotyczące poszczególnych objawów ocenianych w podskalach PANSS, elementów skali PANSS dotyczących czynników pochodnych dla objawów negatywnych i poznawczych oraz czynników Mardera. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.10.4 AKL Wnioskodawcy.

- częstości poprawy wyniku w skali CGI-S o  $\geq 1$  (różnica uznawana za istotną klinicznie) (63% vs 55%, OR=1,39, 95%CI: 0,96; 2,02)
- wyników w skali PANSS<sup>5</sup>
  - zmiany ogólnego wyniku w skali PANSS (LSMD=-2,10, 95%CI:-4,34; 0,13)
  - zmiany ogólnego wyniku w podskali dotyczącej objawów pozytywnych – PANSS-FSPS (LSMD=0,01, 95%CI: -0,52; 0,54)
  - zmiany ogólnego wyniku podskali dotyczącej oceny psychopatologicznej (LSMD=-0,72, 95%CI: -1,86; 0,43)
- wyników w skali CDSS (Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii)
  - zmiany nasilenia objawów depresyjnych w schizofrenii ocenianych za pomocą skali CDSS (LSMD=-0,06; 95%CI: -0,33; 0,21)
- Wyników w skali SAS (Skala Simpsona i Angusa do poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych)
  - zmiany ogólnego wyniku w skali SAS (LSMD=0,05, 95%CI:-0,21; 0,12)

W publikacji Nemeth 2017 nie raportowano wyników IS na niekorzyść kariprazyny.

Zgodnie z informacją podaną w badaniu Nemeth 2017, wyniki uzyskane w skali PANSS-FSPS, CDSS oraz SAS (mała zmiana względem wartości wyjściowych, brak różnic między badanymi grupami) wskazują, iż poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była pośrednim efektem zmiany odpowiednio w zakresie objawów pozytywnych, depresyjnych i objawów pozapiramidowych.

Szczegółowe tabele raportujące wyniki uzyskane skali PANSS, CDSS oraz SAS przedstawiono w rozdz. 3.10.4, 3.10.5, 3.10.6. AKL Wnioskodawcy.

---

<sup>5</sup> *Ibidem*

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Kariprazyna vs rysperydon (badanie Nemeth 2017, EMA 2017)

###### Zgony

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonu.

###### Ciężkie zdarzenia niepożądane/ zdarzenia niepożądane

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzone w publikacji Nemeth 2017 porównanie kariprazyny z rysperydonem wykazało brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do występowania: zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz wszystkich poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie trwania leczenia raportowanych w badaniu.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie trwania leczenia w grupie badanej należały: bezsenność (9,1% chorych), akatyzya (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (5,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej zgłaszano ból głowy (10,4% chorych), bezsenność (10% chorych), senność (5,7%) i akatyzyę (5,2%).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z rysperydonem, zdarzenia niepożądane (Nemeth 2017, EMA 2017)^**

Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony	26 tyg.*	0 (0,0)	230	1 (0,4)**	230	0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	
	2 tyg.***	0 (0,0)	201	0 (0,0)	205	-	0,00 (-0,01; 0,01)	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
Ciężkie AE ogółem	26 tyg.*	7 (3,0)	230	7 (3,0)	230	1,00 (0,35; 2,90)	0,00 (-0,03; 0,03)	
	2 tyg.**	2 (1,0)	201	0 (0,0)	205	7,58 (0,47; 121,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	
Ciężkie AE prowadzące do przerwania leczenia#	28 tyg.	5 (2,2)	230	7 (3,0)	230	0,71 (0,22; 2,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
Schizofrenia^	26 tyg.	4 (1,7)	230	4 (1,7)	230	1,00 (0,25; 4,05)	0,00 (-0,02; 0,02)	
Zachowania samobójcze (próba samobójcza)##		0 (0,0)		1 (0,4)		0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)	
Ciężkie AE z objawami pozapiramidowymi		0 (0,0)		0 (0,0)		-	0,00 (-0,01; 0,01)	
<b>Zaburzenia oka</b>								
Ciężkie AE związane z zaburzeniami oka	26 tyg.	0 (0,0)	230	0 (0,0)	230	-	0,00 (-0,01; 0,01)	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>								
AE	Niezależnie od nasilenia (ogółem)	26 tyg.*	123 (53,5)	230	131 (57,0)	230	0,87 (0,60; 1,25)	-0,03 (-0,13; 0,06)
		2 tyg.**	7 (3,5)	201	3 (1,5)	205	2,43 (0,62; 9,53)	0,02 (-0,01; 0,05)
	Łagodne	28 tyg.	72 (31,3)	230	74 (32,2)	230	0,96 (0,65; 1,42)	-0,01 (-0,09; 0,08)
			55 (23,9)		55 (23,9)		1,00 (0,65; 1,53)	0,00 (-0,08; 0,08)
			7 (3,0)		11 (4,8)		0,62 (0,24; 1,64)	-0,02 (-0,05; 0,02)
AE prowadzące do przerwania leczenia#	28 tyg.	23 (10,0)	230	27 (11,7)	230	0,84 (0,46; 1,51)	-0,02 (-0,07; 0,04)	
AE związane ze stosowaniem badanego leku	28 tyg.	84 (36,5)	230	95 (41,3)	230	0,82 (0,56; 1,19)	-0,05 (-0,14; 0,04)	

Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>TREA o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u &gt; 2% pacjentów w którejkolwiek z grup</b>							
Zaburzenia psychiczne							
Bezsenność	26 tyg.	21 (9,1)	230	23 (10,0)	230	0,90 (0,49; 1,68)	-0,01 (-0,06; 0,05)
Akatyzja		19 (8,3)		12 (5,2)		1,64 (0,77; 3,45)	0,03 (-0,02; 0,08)
Schizofrenia <sup>^</sup>		15 (6,5)		10 (4,3)		1,53 (0,67; 3,49)	0,02 (-0,02; 0,06)
Niepokój		13 (5,7)		11 (4,8)		1,19 (0,52; 2,72)	0,01 (-0,03; 0,05)
Senność		9 (3,9)		13 (5,7)		0,68 (0,28; 1,62)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	26 tyg.	13 (5,7)	230	24 (10,4)	230	0,51 (0,26; 1,04)	-0,05 (-0,10; 0,002)
Zawroty głowy		4 (1,7)		11 (4,8)		0,35 (0,11; 1,12)	-0,03 (-0,06; 0,002)
TEAE związane z zaburzeniami AUN		9 (3,9) <sup>^^</sup>		9 (3,9) <sup>^^</sup>		1,00 (0,39; 2,57)	0,00 (-0,04; 0,04)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zapalenie nosogardzieli	26 tyg.	3 (1,3)	230	7 (3,0)	230	0,42 (0,11; 1,65)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Zaburzenia żołądka i jelit							
Nudności	26 tyg.	9 (3,9)	230	6 (2,6)	230	1,52 (0,53; 4,34)	0,01 (-0,02; 0,05)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Przerywana sztywność parkinsonowska	26 tyg.	4 (1,7)	230	8 (3,5)	230	0,49 (0,15; 1,65)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Zmęczenie	26 tyg.	5 (2,2)	230	10 (4,3)	230	0,49 (0,16; 1,45)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Badania diagnostyczne							
Nieprawidłowe funkcje życiowe (włączając nadciśnienie i niedociśnienie ortostatyczne)	26 tyg.	7 (3,0)	230	5 (2,2)	230	1,41 (0,44; 4,52)	0,01 (-0,02; 0,04)

\*w grupie badanej odnotowano łącznie wystąpienie 270 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej 317 zdarzeń niepożądanych

\*\*okres dodatkowej obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa po zakończeniu leczenia: w grupie badanej odnotowano łącznie wystąpienie 7 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej 3 zdarzeń niepożądanych; \*dodatkowo 1 chory w grupie badanej i 2 chorych w grupie kontrolnej zaklasyfikowanych jako chorzy, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w czasie dodatkowego okresu obserwacji dla oceny bezpieczeństwa, było skategoryzowanych inaczej zgodnie z dyspozycją chorego; ##myśli samobójcze oceniano na podstawie skali oceny ryzyka samobójczego Uniwersytetu Columbia; ^według MedDRA nasilona schizofrenia, zaostrzenia schizofrenii i nawrót schizofrenii

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane; AUN – autonomiczny układ nerwowy; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

### Objawy pozapiramidowe

Przeprowadzone w badaniu Nemeth 2017 porównanie kariprazyny z rysperydonem wykazało brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do występowania TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi. Nie raportowano różnic IS w ocenie występowania: TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi o ciężkim stopniu nasilenia, TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi, powiązanych z terapią i prowadzących do przerwania leczenia oraz poszczególnych TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi raportowanych w badaniu (w tym akatyzja, parkinsonizm).

Akatyzja stanowiła najczęściej raportowany TEAE związany z objawami pozapiramidowymi (27/230, 12% w grupie KAR vs 21/230, 9% w grupie RYS).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa kariprazyny w porównaniu z rysperydonem, występowanie objawów pozapiramidowych (Nemeth 2017)**

Punkt końcowy	OBS	KAR		RYS		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane związane z objawami pozapiramidowymi*							
AE związane z objawami pozapiramidowymi o ciężkim stopniu nasilenia	26 tyg.	0 (0,0)	230	1 (0,4)*	230	0,14 (0,003; 6,82)	-0,004 (-0,02; 0,01)
TEAE związane z objawami pozapiramidowymi, związane z terapią i prowadzące do przerwania stosowanego leczenia		4 (1,7)		3 (1,3)		1,34 (0,30; 6,05)	0,00 (-0,02; 0,03)
TEAE związane z objawami pozapiramidowymi (w tym akatyżja i nerwowość)		33 (14,3)		29 (12,6)		1,16 (0,68; 1,98)	0,02 (-0,05; 0,08)
TEAE związane z objawami pozapiramidowymi (z wykluczeniem akatyżji i nerwowość)		9 (3,9)		14 (6,1)		0,63 (0,27; 1,48)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Akatyżja		19 (8,3)		12 (5,2)		1,64 (0,77; 3,45)	0,03 (-0,02; 0,08)
Parkinsonizm powstały w czasie trwania leczenia		15 (6,5)		22 (9,6)		0,66 (0,33; 1,31)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Akatyżja zaistniała w czasie trwania leczenia (wynik w skali BARS ≤2 pkt w chwili rozpoczęcia badania i >2 pkt w czasie oceny w fazie podwójnie zaślepionej)		27 (11,7)		21 (9,1)		1,32 (0,72; 2,42)	0,03 (-0,03; 0,08)

\*tylko 1 (0,4%) chory z grupy stosującej RYS doświadczył zdarzenia niepożądanego o ciężkim nasileniu, powstałego w czasie trwania leczenia, które było powiązane z objawami pozapiramidowymi; pozostałe zdarzenia zaklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane

Skróty: KAR – kariprazyna; RYS – rysperydon; OBS – okres obserwacji; AE – zdarzenia niepożądane; TEAE – zdarzenia zaistniałe w trakcie leczenia

#### Parametry laboratoryjne i parametry oftalmologiczne

Nie raportowano IS różnic między grupą KAR i RYS w zakresie zmiany wyników parametrów laboratoryjnych analizowanych w badaniu oraz w ocenie zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.11.6 i 3.11.7 AKL wnioskodawcy.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

#### Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5–6 mg były: akatyzia (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Zgodnie z ChPL produktu Reagila, lek podlega dodatkowemu monitorowaniu (oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta), ze względu na rejestrację nowej substancji czynnej.

#### EMA

Odnaleziono trzy dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii: PRAC 2018, PRAC 2018a oraz PRAC 2018b, odnoszące się do kariprazyny.

W dokumentach PRAC 2018 i PRAC 2018a odwołano się do konieczności oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wystąpienia zmian zmętnienia soczewki podczas długotrwałego leczenia kariprazyną (na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego w porównaniu z rysperydonem u około 1 000 chorych).

W dokumencie PRAC 2018a wskazano, iż przeprowadzenie badania klinicznego byłoby bardzo trudne, biorąc pod uwagę niewielki wpływ kariprazyny na występowanie zaćmy i jego podobieństwo względem placebo i innych leków przeciwpsychotycznych. Natomiast kwestia potencjalnego wpływu KAR na zaćmę, została obecnie uznana za wystarczająco opisaną w informacji o leku i może być dalej monitorowana poprzez rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dlatego też PRAC uznał, że przeprowadzenie proponowanego badania nie jest uzasadnione na tym etapie.

W stanowisku PRAC 2018b wskazano, iż na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje niezmienny. W następnym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien dokładnie monitorować u chorych stosujących KAR przypadki skórnych zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kariprazyny odnalezione na stronie EMA przedstawiono w rozdz. 3.13.2 AKL wnioskodawcy.

#### FDA

W charakterystyce produktu leczniczego Vraylar<sup>6</sup> zaktualizowanej w maju 2019 roku przez FDA (FDA 2019), wskazano następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem kariprazyny: zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami mózgowo-naczyniowymi, w tym udar, u chorych w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją; zmiany metaboliczne (w tym dyslipidemie i wzrost masy ciała); późno występujące zdarzenia niepożądane (w tym objawy pozapiramidowe i akatyzię); złośliwy zespół neuroleptyczny; późne dyskinezy; upadki; drgawki; leukopenie, neutropenie i agranulocytozę; dysfagię.

W zakresie działań niepożądanych jako najczęściej występujące (≥5% badanych i co najmniej dwukrotnie większa częstość występowania względem placebo) u pacjentów ze schizofrenią wskazano objawy pozapiramidowe i akatyzię. Po wprowadzeniu produktu leczniczego Vraylar do obrotu obserwowano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (SJS).

Ponadto, na stronie FDA odnaleziono komunikat z 2018 r. wydany m.in. dla kariprazyny (produkt leczniczy Vraylar), w którym wskazano, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych stosujących ten produkt (FDA 2018).

<sup>6</sup> W Stanach Zjednoczonych, kariprazyna dostępna jest pod nazwą handlową Vraylar

Natomiast w komunikacie z 2017 r., podano informację, iż istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona u chorych stosujących produkt Vraylar.

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania kariprazyny odnalezione na stronie FDA przedstawiono w rozdz. 3.13.3, 3.13.4 oraz 3.13.5. AKL wnioskodawcy.

#### URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Reagila.

### 4.3. Komentarz Agencji

W oparciu o wielośrodkowe badanie RCT, Nemeth 2017, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono porównanie kariprazyny z rysperydonem w populacji pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi objawami negatywnymi.

W porównaniu z rysperydonem wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej technologii w odniesieniu do większości punktów końcowych (zmiany ogólnego wyniku w skali PANSS-FSNS – pierwszorzędowy punkt końcowy; zmiany ogólnego wyniku w skali PSP- drugorzędowy punkt końcowy, poprawy całkowitego wyniku skali CGI-S i CGI-I).

Brak różnic między grupami raportowano w ocenach uzyskanych w skalach PANSS-FSPS, CDSS oraz SAS. Jak wskazano w badaniu Nemeth 2017, mała zmiana względem wartości wyjściowych oraz brak różnic między badanymi grupami raportowany w powyższych skalach świadczy o tym, że poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była pośrednim efektem zmiany odpowiednio w zakresie objawów pozytywnych, depresyjnych i objawów pozapiramidowych.

Brak różnic IS raportowano również w zakresie profilu bezpieczeństwa kariprazyny i rysperydonu.

W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z olanzapiną i aripiprazolem, które obok rysperydonu zostały wskazane przez wnioskodawcę jako technologie opcjonalne dla kariprazyny.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wnioski z dwóch przeglądów systematycznych (Krause 2018 i McDonagh 2017), których celem była porównawcza ocena skuteczności leków przeciwpsychotycznych w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi.

W przeglądzie Krause 2018 dokonano porównawczej oceny leków przeciwpsychotycznych względem placebo w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi (znacznymi objawami negatywnymi (prominent) lub z przeważającymi objawami negatywnymi (predominant)). Oceniano również wpływ leków na objawy depresyjne i objawy pozytywne. Do metaanalizy włączono 21 badań RCT, w tym 9 badań przeprowadzono w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. Do leków ocenianych w badaniach należały: amisulpryd, asenapina, kariprazyna (badanie Németh 2017), haloperydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon oraz zotepina.

Wykazano istotną statystycznie przewagę amisulprydu vs placebo (liczba badań = 4; n = 590, SMD=0,47, 95%CI: 0,23; 0,71), olanzapiny vs haloperidolu (liczba badań = 1; n = 35, SMD=0,75, 95%CI: 0,06; 1,44) oraz kariprazyny vs rysperydonu (liczba badań = 1, n = 456, SMD=-0,29, 95%CI: -0,48; -0,11). Amisulpryd stanowił jedyny lek przeciwpsychotyczny oceniany w badaniach w porównaniu z placebo<sup>7</sup>, który uzyskał lepsze wyniki niż placebo u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. Jednocześnie w przypadku amisulprydu odnotowano istotną zmianę w zakresie objawów depresyjnych. Z tego względu w opinii autorów publikacji nie jest w pełni jasne, czy lek ten wpływa na pierwotne, czy wtórne objawy negatywne. W odniesieniu do porównania KAR i RYS wskazano na IS przewagę KAR obserwowaną w badaniu Nemeth 2017. jednocześnie podkreślono fakt, iż było to badanie sponsorowane przed podmiot odpowiedzialny dla kariprazyny. W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań, w których oceniano wpływ aripiprazolu na redukcję objawów negatywnych w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi (wyniki przeglądu Krause 2018 w zakresie oceny redukcji objawów negatywnych, pozytywnych i depresyjnych przedstawia Rysunek 1).

Pod względem bezpośrednich porównań między lekami przeciwpsychotycznymi nie wykazano istotnych różnic między amisulprydem i olanzapiną oraz pomiędzy asenapiną i olanzapiną, za wyjątkiem faktu, iż asenapina była nie mniej skuteczna niż olanzapina w przypadku wpływu na objawy pozytywne.

<sup>7</sup>Oprócz amisulprydu, skuteczność w porównaniu z placebo raportowano również w badaniach dotyczących olanzapiny i zotepiny.

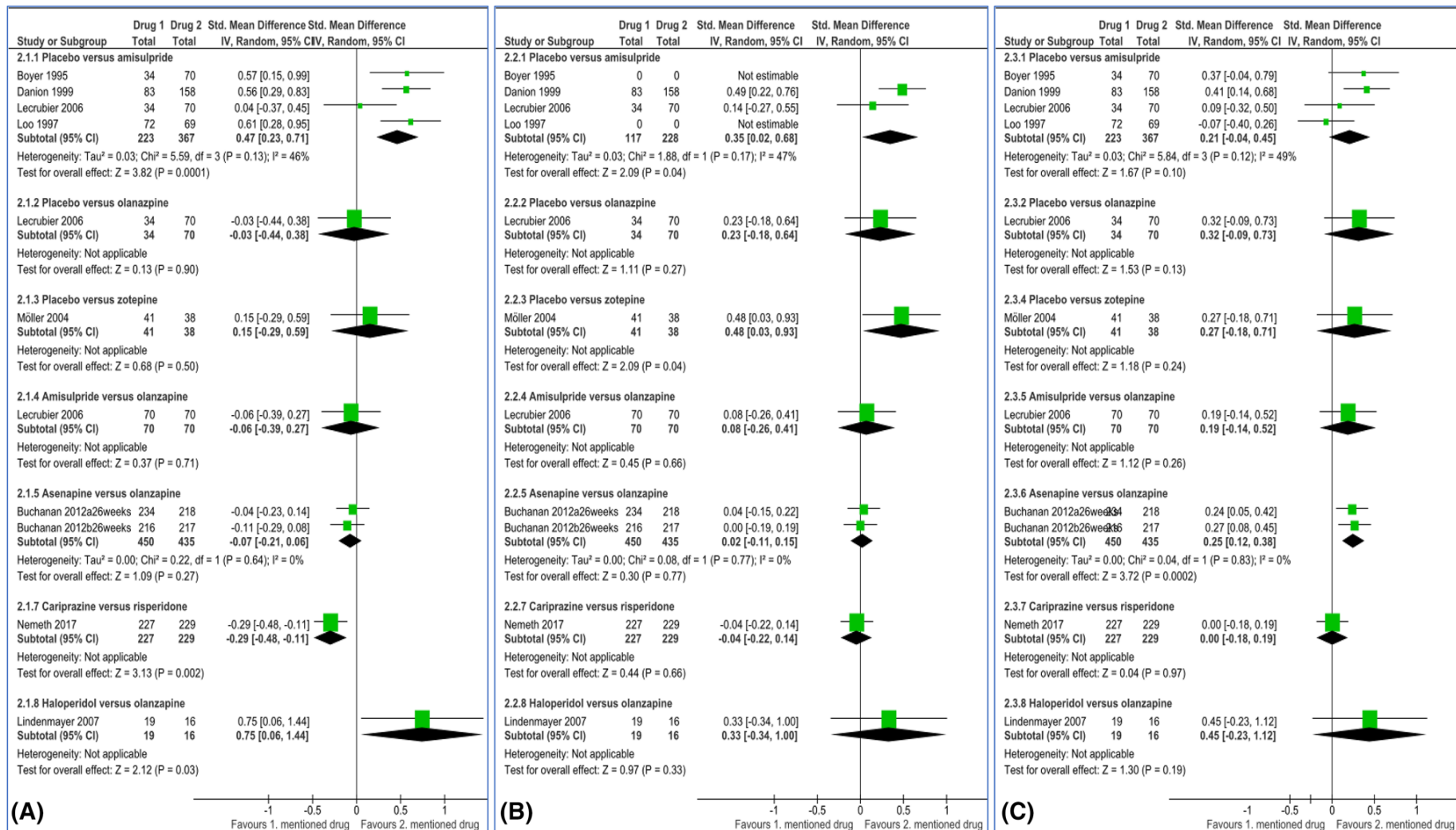
Głównym celem drugiego przeglądu systematycznego włączonego do AKL wnioskodawcy (McDonagh 2017) była ocena leków przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii u dorosłych (wskazanie szersze niż wnioskowane). Wyniki oparto na 1. przeglądzie systematycznym przeprowadzonym na podstawie 138 badań klinicznych oraz 24 dodatkowych badaniach porównujących starsze leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe) z nowszymi, zatwierdzonymi w ciągu ostatnich 10 lat (w tym badanie Németh 2017). Ponadto włączono 1 przegląd systematyczny przeprowadzony na podstawie 111 badań klinicznych oraz 5 dodatkowych badań porównujących leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (typowe lub klasyczne) z lekami II generacji (SGA). Większość badań dotyczących farmakoterapii obejmowało starsze leki, przy czym odnotowano przewagę klozapiny, olanzapiny i rysperydonu w większej liczbie ocenianych punktowych w porównaniu z innymi lekami SGA. Autorzy przeglądu wskazują również na ograniczoną liczbę badań dotyczących nowych SGA (w tym karipirazyny, asenapiny, breksiprazolu, iloperydonu i lurazydonu), co w stanowi istotne ograniczenie w kontekście raportowanych wyników. Biorąc pod uwagę dostępne dane, wyniki porównania dla karipirazyny z innymi SGA przedstawiono w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie oraz wycofania z leczenia z powodu AE. Nie wykazano IS różnic między karipirazyną a aripiprazolem, asenapiną, breksiprazolem, rysperydonem, kwetiapiną, paliperidonem, olanzapiną, klozapiną i zyprazydonem (metaanaliza sieciowa 46 badań). Za wyjątkiem porównania z klozapiną (wyniki na korzyść KAR), brak różnic stwierdzono również w zakresie wycofania w wyniku zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, iż siłę dowodów na których oparto porównanie określono jako niską<sup>8</sup>.

Jak wskazują dane literaturowe, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KAR oceniano również w populacji obejmującej ostre zaostrzenia schizofrenii. Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawionej w publikacji Huhn 2019 uwzględniającej leki przeciwpsychotyczne stosowane w powyższej populacji<sup>9</sup>, wskazują na osiągnięcie IS większej redukcji objawów negatywnych względem placebo w przypadku 18 z 21 analizowanych leków (w tym dla karipirazyny). Istotną przewagę względem największej liczby ocenianych leków odnotowano dla klozapiny, amisulprydu i olanzapiny. W odniesieniu do karipirazyny, za wyjątkiem porównania z klozapiną (wyniki IS na niekorzyść KAR) wykazano brak różnic IS w porównaniu z innymi ocenianymi lekami.

Jako podstawowe ograniczenie przedmiotowej analizy należy wskazać, iż ocenę efektywności karipirazyny we wnioskowanym wskazaniu oparto na wynikach tylko jednego badania RCT przedstawiającego porównanie z rysperydonem. Jednocześnie obecnie brak jest innych badań bezpośrednio porównujących karipirazynę z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi. Nie odnaleziono również badań typu „real-world”, które mogłyby potwierdzić wyniki raportowane w badaniu Nemeth 2017. Brak jest również badań dotyczących porównań innych leków przeciwpsychotycznych u tak wyodrębnionej populacji (pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi). Tym samym, jedyną technologię alternatywną uwzględnioną w AKL wnioskodawcy jest rysperydon. Przy tym, nie przedstawiono danych pozwalających wnioskować, iż wyniki uzyskane w grupie rysperydonu są reprezentatywne dla innych leków stosowanych w ocenianej populacji. Jednocześnie dla przeprowadzenia kompletnej oceny dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania karipirazyny we wnioskowanej populacji, biorąc pod uwagę wytyczne leczenia objawów negatywnych u pacjentów ze schizofrenią, bardzo istotne wydaje się być porównanie ocenianej interwencji chociażby z amisulprydem, aripiprazolem, olanzapiną, paliperidonem i kwetiapiną, które pozycjonowane są wyżej niż rysperydon w leczeniu pełnego spektrum objawów negatywnych.

<sup>8</sup> *The strength of evidence (SOE) for each prioritized outcome was assessed by two reviewers using the approach described in the Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. We assigned an SOE grade of High, Moderate, Low, or Insufficient for the body of evidence for each outcome, based on evaluation of four domains – study limitations, consistency, directness, and precision. High, Moderate and Low ratings reflect our confidence in the accuracy and validity of the findings and whether future studies might alter these findings (magnitude or direction). (...)*

<sup>9</sup> Z przeglądu wykluczano m.in. badania, do których kwalifikowano pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi



Rysunek 1. Wyniki przeglądu Krause 2018, wykres A – ocena objawów negatywnych; wykres B – ocena objawów pozytywnych; wykres C- ocena objawów depresyjnych

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### **Cel analizy**

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

##### **Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### **Porównywane interwencje**

Wnioskowaną terapię stanowi lek Reagila (kariprazyna, KAR), którą porównano ze stosowaniem rysperydonu (RYS).

##### **Perspektywa**

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

##### **Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

##### **Model**

Wnioskodawca dostarczył model opracowany w programie MS Excel 2016 z wykorzystaniem modelu Markowa. Model uwzględnia 8 wykluczających się stanów zdrowia Mohra-Lenerta opracowanych na podstawie publikacji: Mohr 2004, Lenert 2004 oraz Lenert 2005 i opinii ekspertów. Przejścia chorych pomiędzy stanami zaprezentowano na rysunku poniżej.

**Rysunek 2 Schemat modelu wnioskodawcy – AE str. 22**



Stany zaawansowania choroby w modelu określono na podstawie skali PANSS. Objawy choroby przyporządkowano do 3 domen – symptomów negatywnych (NEG), symptomów pozytywnych (POS), upośledzenia funkcji poznawczych (COG) (Mohr 2004) (pominięto dwie domeny opisywane w publikacji: dotycząca depresji klinicznej i poziomu wrogości). Na podstawie Mohr 2004 i Lenert 2004 (korekta Lenert 2005 i weryfikacja autorów modelu) określono granice punktacji – stanów zaawansowania choroby, szacowane na podstawie sumy znormalizowanych punktów w skali PANSS dla określonych objawów wyróżnionych w ramach wybranych domen. Szczegółowe zestawienie stanów wraz z osiąganą w nich punktacją w poszczególnych domenach prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 19 Stany wykorzystane w modelu wraz z punktacją charakteryzującą określone domeny**

Stan Mohr-Lenert	Punktacja w domenie NEG	Punktacja w domenie POS	Punktacja w domenie COG
Stan 1	<2.1	<2.7	<2.9
Stan 2	2.1-3.4	<2.7	<2.9
Stan 3	<3.4	2.7-3.9	<2.9
Stan 4	>3.4	<3.9	<2.9
Stan 5	<3.4	<3.9	>2.9
Stan 6	>3.4	<3.9	>2.9
Stan 7	<3.4	>3.9	dowolna wartość
Stan 8	>3.4	>3.9	dowolna wartość

W modelu zmiany pomiędzy stanami mogą zachodzić w cyklach trwających 7 dni (pierwsze 6 cykli) lub 84 dni (od 7 cyklu). Jest to podyktowane stopniowym zwiększaniem dawki leku. Założenie to oparto na opinii ekspertów i dostępnych danych.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są różne dla pierwszych 6 tyg. i kolejnych miesięcy leczenia. Dla stanów 1-6 zostały one oparte na danych z badania RGH-188-005, natomiast dla stanów 7-8 na opiniach ekspertów i danych z badania (dane z badania były niewystarczające). Szczegółowe założenia dotyczące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu zaprezentowano w rozdziale 6.2 AE wnioskodawcy (str.24-27). Prawdopodobieństwo zgonu przyjęto na podstawie danych GUS dla populacji generalnej.

W modelu w przypadku dyskontynuacji leczenia RYS i KAR dochodzi do zmiany leczenia na leki II generacji. Szczegóły omówiono w dalszej części analizy.

W cyklu 0 pacjenci znajdują się w jednym z dwóch stanów 4. lub 6. (po 50% pacjentów) w skali Mohr-Lenerta. Charakterystyka pacjentów została zaczerpnięta z badania RGH-188-005.

Wiek pacjentów wchodzących do modelu wynosi 40 lat, i 53% pacjentów stanowią mężczyźni.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa KAR vs RYS przeprowadzono na podstawie wyników badania Nemeth 2017. W badaniu zaobserwowano m.in.:

- istotnie statystycznie większą średnią zmianę wyniku PANSS-FSNS względem wartości początkowych, w grupie stosującej KAR niż w grupie RYS;
- odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KAR w porównaniu z pacjentami stosującymi RYS;
- dla ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych, iż zmiana wyniku po 26. tygodniach leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż kontrolnej;
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany wyniku w skali PANSS-FSPS (dotyczy wyniku ogólnego i poszczególnych domen).

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy KAR a RYS. Niemniej w modelu uwzględniono działania/zdarzenia niepożądane wraz ze związanymi z ich leczeniem kosztami oraz obniżeniem użyteczności. Uwzględniono następujące działania/zdarzenia niepożądane:

dyskinezja, pseudo-Parkinsonizm, akatyzia, hipotensja ortostatyczna, sedacja oraz senność i klinicznie istotny wzrost masy ciała.

#### Działania/zdarzenia niepożądane leków II generacji

Częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych dla leków stosowanych w II linii leczenia oszacowano na podstawie częstości dla rysperydonu (określonych na podstawie badania) uwzględniając wskaźniki względnej częstości przedstawione w publikacji Glick 2006.

**Tabela 20. Uwzględnione w analizie wnioskodawcy działania/zdarzenia niepożądane wraz z częstością występowania**

Nazwa działania/zdarzenia niepożądanego	Częstość występowania (na 28 dni)		
	KAR	RYS	Leki II linii
Dyskinezja	0,40%	0,54%	0,36%
Pseudo-Parkinsonizm	0,87%	1,54%	1,03%
Akatyzja	2,07%	1,07%	0,72%
Hipotensja ortostatyczna	0,20%	0,07%	0,07%
Sedacja i senność	1,20%	2,34%	3,51%
Klinicznie istotny wzrost masy ciała	0,38%	1,02%	1,53%

RYS – rysperydon, KAR – kariprazyna

#### **Switching**

W modelu wnioskodawcy po zakończeniu leczenia KAR lub RYS (z powodu działań/zdarzeń niepożądanych lub ze względu na stan zdrowia) pacjenci mają możliwość zmiany leczenia (ang. switching) na jeden z leków II generacji, stosowany w polskiej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, określony na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego Wróbel 2019. Leki uwzględnione w modelu stanowią leki stosowane wg. badania ankietowego przez min. 5% osób: rysperydon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, amisulpryd, klozapina, flupentyksol.

W analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie opinii eksperckich, iż wszystkie leki II generacji mają taką samą skuteczność co rysperydon, przy zachowaniu odmiennego profilu bezpieczeństwa.

Prawdopodobieństwo zmiany leczenia określono na podstawie publikacji Liberman 2005 dotyczącej rysperydonu i założeń poczynionych na jej podstawie, ze względu na brak określenia w publikacji odsetków osób przerywających leczenie ze względu na stan zdrowia wg Mohra-Lenerta. W analizie wnioskodawcy ogólny, roczny odsetek dyskontynuacji leczenia oszacowano jako sumę odsetków pacjentów rezygnujących z terapii z różnych przyczyn w badaniu Liberman 2005 uzyskując wartość 32% dla stanów 1-6 i 54% dla stanów 7-8. Takie same wartości przyjęto w ramieniu kariprazyny. Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 6.3 AE wnioskodawcy.

#### **Dane kosztowe**

W ramach AE uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty porad i opieki ambulatoryjnej (monitorowanie, ocena skuteczności leczenia), koszty hospitalizacji i pobytu na oddziałach dziennych.

#### Koszt wnioskowanego leku

Koszty [redacted] leku Reagila zostały obliczone na podstawie danych od wnioskodawcy. [redacted]. W analizie podstawowej założono, że leki będą finansowane w ramach nowej grupy limitowej, [redacted]. Leki będą dostępne dla pacjentów bezpłatnie do limitu. [redacted]

Koszt komparatora

Rysperydon jest dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Cenę komparatora w analizie podstawowej przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ.

Koszt leków stosowanych po zmianie terapii (switching)

W ramach zmiany leczenia pacjenci mogą stosować rysperydon, olanzapinę, aripiprazol, kwetiapinę, amisulpryd, kłozapinę i flupentysol. Dawkowanie leków przyjęto jako DDD na podstawie danych WHO. Koszty kolejnej linii leczenia oszacowano jako średnią ważoną kosztów leków stosowanych wg badania Wróbel 2019 w populacji polskiej.

Koszt leków stosowanych dodatkowo

W analizie wnioskodawcy przyjęto koszty leków stosowanych przez pacjentów dodatkowo: karbamazepiny, sertraliny, kwasu walproinowego + walproininan sodu, propranololu, klonazepamu i fluoksetyny. Dawkowanie przyjęto na podstawie danych WHO. Jako wagi do oszacowania średniego ważonego kosztu leczenia dodatkowego posłużyły odsetki pacjentów stosujących ww. leki na podstawie danych pozyskanych od autorów badania Wróbel 2019. Ceny leków w analizie podstawowej przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ.

Koszty przepisania i podania leków

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt podania leków II generacji. Koszt podania leku oszacowano na podstawie kosztów świadczeń leczenia środowiskowego, świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych oraz odsetka chorych korzystających z opieki środowiskowej wśród chorych korzystających z opieki ambulatoryjnej i opieki środowiskowej (Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego).

Koszty porad, opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji

Koszty wizyt u lekarzy różnych specjalności i hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ oraz odsetka chorych korzystających ze świadczeń na podstawie Rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego. Zużycie powyższych zasobów w modelu w poszczególnych stanach Mohr-Lenerta określono na podstawie publikacji Miller 2017. Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 7.5 AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie Analizy ekonomicznej Latuda oraz danych pochodzących z publikacji Németh 2019.

Koszt leczenia objawów pozapiramidowych oszacowano jako koszt terapii biperidonem stosowanym przez 4 tyg. zgodnie z dawkowaniem przyjętym na podstawie WHO i dwóch wizyt u psychiatry.

Koszt zwiększenia masy ciała pacjenta oszacowano jako koszt porady u lekarza internisty, określonego jako koszt świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów wykorzystane w analizie wnioskodawcy.

**Tabela 21 Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy dotyczące kosztów i zużycia zasobów**

Parametr	Wartość	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	Dawka początkowa (1 tydz.): 1,5 mg Drugi tydz.: 3 mg Od 3 tyg.(przez 4 tyg.): 4,5 mg	[REDACTED]



Parametr	Wartość			Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	Dawka początkowa (1 tydz.): 2 mg Drugi tydz.: 3 mg Od 3. tyg.: 4 mg przez 4 tyg.			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
Koszt leczenia po zmianie (lek – risperidon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, amilsupryd, klozapina lub flupentyksol)	KAR			Dane od autorów publikacji Wróbel 2019, Obwieszczenie MZ
	NFZ/ DDD	p. wspólna/ DDD		
	4,81	5,13		
	RYS			
	NFZ/ DDD	p. wspólna/ DDD		
3,80	4,10			
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Parametr	Wartość		Źródła danych dla wartości parametru
<b>Koszt wizyt u lekarza internisty</b>	34,00		<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
<b>Koszt wizyt u psychiatry</b>	61,91		<i>Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień</i>
<b>Koszt wizyt u psychologa</b>	82,83		<i>Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień</i>
<b>Koszt wizyt u lekarzy innych specjalizacji</b>	34,00		<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
<b>Koszt pobytu w oddziale dziennym (osobodzień)</b>	117,07		<i>Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień</i>
<b>Koszt hospitalizacji (osobodzień)</b>	152,54		<i>Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień</i>
<b>Koszt leczenia działań niepożądanych – objawy pozapiramidowe</b>	<u>Koszt Biperidonu:</u> Koszt terapii NFZ – 29,60 PLN Koszt terapii p. wspólna – 42,27 PLN <u>Koszt 2 porad psychiatrycznych – 123,83 PLN</u>		<i>Obwieszczenie MZ, Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego</i>
<b>Koszt leczenia działań niepożądanych – zwiększenie masy ciała</b>	Wizyta u lekarza internisty – 34,00 PLN		<i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>

### Użyteczności stanów zdrowia

Jako parametry modelu dla stanów Mohr-Lenert zastosowano wartości użyteczności określone w badaniu Lenert 2004, w którym wyznaczono je metodą *standard gamble*. W publikacji przedstawiono dane niezważone oraz zważone w sposób oddający demografię populacji USA. W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano dane zważone, natomiast danymi niezważonymi posłużono się w analizie wrażliwości. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Lenert 2004

Stan Mohr-Lenert	Analiza podstawowa (wartości ważone)	Analiza wrażliwości (wartości niezważone)
Stan 1	0,88	0,88
Stan 2	0,75	0,76
Stan 3	0,74	0,75
Stan 4	0,63	0,65
Stan 5	0,65	0,66
Stan 6	0,53	0,56
Stan 7	0,62	0,63
Stan 8	0,42	0,43
Zgon	0	0

Na podstawie powyższej publikacji określono również obniżenie użyteczności w wyniku działań/zdarzeń niepożądanych tj.: dyskinezja, pseudo-Parkinsonizm, akatyzyja i hipotensja ortostatyczna. W modelu

wnioskodawcy przyjęto również spadek użyteczności dla sedacji, senności i klinicznie istotnego wzrostu masy ciała na podstawie publikacji Miller 2014 (wyznaczone z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D).

**Tabela 23. Obniżenie użyteczności na podstawie publikacji Lenert 2004 i Miller 2014**

Działanie/zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło danych
Dyskinezja	0,095	Lenert 2004
Pseudo-Parkinsonizm	0,074	
Akatzja	0,059	
Hipotensja ortostatyczna	0,058	
Sedacja i senność	0,019	Millier 2014
Klinicznie istotny wzrost masy ciała	0,022	

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej ze względu na założenie o bezpłatnym dostępie do leków dla pacjentów.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania KAR vs RYS perspektywa NFZ**

	KAR		RYS	
	Koszt	Wzrost	Koszt	Wzrost
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...

\*w koszty całkowite, oprócz kosztów produktu Reagila uwzględniają koszty innych leków, koszty podania leków, koszty porad, opieki ambulatoryjnej oraz hospitalizacji oraz koszty działań/ zdarzeń niepożądanych, które nie zostały szczegółowo przedstawione w tabeli

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie produktu leczniczego Reagila w porównaniu do stosowania rysperydonu

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową dla wnioskowanej technologii obliczając

W związku z tym, iż analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z rysperydonem, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.



### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*) (sprawdzając wartości skrajne 14 parametrów), jednokierunkową analizę scenariuszy (testując 19 alternatywnych scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną. W niniejszej analizie ze względu na brak dopłaty pacjenta do leku, przedstawiono jedynie wariant analizy w perspektywie płatnika publicznego

#### Analiza wartości skrajnych

W analizie testowano minimalne i maksymalne wartości dla:

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-

Analiza scenariuszy

W ramach analizy scenariuszy testowano przyjęcie:

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

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

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]



[REDACTED]. Dla określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1000 iteracji metodą Monte Carlo.

[REDACTED]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	Wnioskodawca jako komparatory dla analizowanej technologii w analizie problemu decyzyjnego przedstawił olanzapinę, aripiprazol i rysperydon, natomiast w analizie ekonomicznej jako komparator główny wybrano jedynie rysperydon.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	<p>W ramach opisy problemu decyzyjnego wnioskodawca jako komparatory wskazał: olanzapinę, aripiprazol oraz rysperydon. W ramach podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kariprazyny z rysperydonem, dla którego dostępne jest badanie kliniczne.</p> <p>Zgodnie z badaniem epidemiologiczno-społecznym Wróbel 2019, [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[redacted]</li> </ul> <p>Z powyższego wynika, iż wnioskodawca w analizie głównej nie dokonał porównania z właściwymi</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
		komparatorami, najczęściej stosowanymi przez pacjentów: olanzapiną i aripiprazolem, a także amisulprydem, którego wskazanie zarejestrowane obejmuje leczenie ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (takimi jak: urojenia, omamy, zaburzenia myślenia) i (lub) objawami negatywnymi (takimi jak: stopień uczuć, wycofanie emocjonalne i społeczne), w tym także u chorych z przewagą objawów negatywnych. 
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność kariprazyny względem rysperydomu została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Wnioskodawca w ramach opisu kryteriów włączenia do przeglądu w analizie klinicznej wskazał jednocześnie, iż w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączone będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Porównanie z pozostałymi wybranymi komparatorami nie zostało jednak przeprowadzone ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. Szczegółowe uwagi w tej kwestii przedstawiono w rozdziale 4.1.4.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont czasowy przyjęty w analizie obejmuje 5 lat. W związku z faktem, iż schizofrenia jest chorobą przewlekłą, która charakteryzuje się różnym przebiegiem (obraz choroby może ulegać zmianom w trakcie jej trwania, różne typy objawów mogą stawać się okresowo objawami dominującymi) okres ten należy uznać za uzasadniony. 
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Wnioskodawca dokonał przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia pacjentów ze schizofrenią, odnajdując 6 publikacji: Lenert 2004, Lenert 2005, Siani 2015, Domenech 2018, Abdin 2018 oraz Franklin 2019.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca wskazał, iż w wyniku przeglądu, poza publikacją Lenert 2004, nie odnaleziono danych umożliwiających przeliczenie użyteczności na wybrane w modelu stany zdrowia.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wartości skrajnych i scenariuszy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 100 analizy ekonomicznej):

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (5-letni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność



wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

- Parametry kliniczne (wiek, rozkład płci) dla chorych przyjęto na podstawie badania Németh 2017a z względu na potencjalny wpływ tych parametrów na skuteczność leczenia. W analizie wrażliwości przetestowano jednak parametry na podstawie przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologiczno-społecznego [Wróbel 2019].
- W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej (...).
- Dodatkowo założono także, że leki w niniejszej analizie będą stosowane przy uwzględnieniu parametru compliance – mówiącego o stosowaniu się chorego do przepisanej terapii. W ramieniu wnioskowanej technologii oraz komparatora uwzględniono wartość parametru na podstawie badania Németh 2017a, a leki stosowane po zmianie leczenia z wartością compliance oszacowaną na podstawie przeprowadzonego badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego].
- Założono, że koszty podania leków uwzględnione będą jedynie dla leków po zmianie leczenia (switching). Przyjęto, iż koszty podania będą różnić się w zależności od analizowanego ramienia (ze względu na nieuwzględnienie w ramach leczenia po terapii RYS ponownej terapii z wykorzystaniem rysperydonu). (...)

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W modelu ekonomicznym uwzględniono tylko 1 komparator – rysperydon, który nie odpowiada w pełni dostępnymi opcjom stosowanym w praktyce klinicznej w Polsce, w związku z tym nie jest znana skuteczność i użyteczność kosztowa względem pozostałych dostępnych opcji leczenia tj. olanzapiny, aripiprazolu czy amisulprydu. Zdaniem wnioskodawcy brak jest dowodów naukowych dotyczących różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy rysperydonem a innymi lekami drugiej generacji. W związku z powyższym dane dotyczące rysperydonu zostały wykorzystane jako reprezentatywne. Należy podkreślić, iż w przypadku braku dowodów naukowych świadczących o różnicach w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi technologiami wytyczne HTA z 2016 r. zalecają przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji.
- Brak jest możliwości weryfikacji powiązania podstawowych wyników skuteczności z analizy klinicznej z wykorzystanymi w modelu stanami zdrowia Mohr-Lenerta w celu określenia, czy prawdopodobieństwa przejść odzwierciedlają dokładnie wyniki badania RGH-188-005.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 100 analizy ekonomicznej):**

- W celu oceny skuteczności leczenia wykorzystano macierze prawdopodobieństw zawarte w publikacjach Németh 2017b oraz Németh 2019, które bazowały na badaniu klinicznym RGH-188-405 (ocenie w skali PANSS) oraz opiniach ekspertów zajmujących się leczeniem schizofrenii (wykorzystując metodykę ekstrapolacji subiektywnych opinii na prawdopodobieństwa przedstawioną w publikacji Elfadaly 2016). Uwzględnienie opinii eksperckich w tworzeniu macierzy prawdopodobieństw było konieczne ze względu na brak obsady wszystkich stanów w modelu (na podstawie badania klinicznego) może łączyć się jednak z pewnymi ograniczeniami. W analizie wrażliwości przetestowano prawdopodobieństwa określone jedynie na podstawie badania klinicznego.

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Model uwzględnia 8 stanów zdrowia (plus zgon) uwzględniających ciężkość i dominację objawów negatywnych, pozytywnych i poznawczych. Dane dotyczące przejść pomiędzy stanami pochodzą z badania klinicznego Nemeth 2017a. Niemniej, nie wszystkie prawdopodobieństwa przejść pochodzą z badania. Dla najcięższych stanów 7 i 8 dane pochodzą z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. W analizie dostarczonej do AWMSG ze względu na brak obserwacji dla najcięższych stanów, prawdopodobieństwo przejść między nimi

zostało pominięte. AWMSG wskazało, iż takie podejście wpływa na brak przełożenia modelu na rzeczywistą praktykę kliniczną. Z drugiej strony firma w uzasadnieniu dla takiego postępowania wskazała, iż oparcie powyższych założeń na opiniach ekspertów wprowadzi zbyt duże ryzyko błędu. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił stanowisko, iż *uzupełnienie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami nie obniża wiarygodności przyjętej struktury modelu, a brak opisanego dostosowania o możliwości przejść pomiędzy stanami, których nie zaobserwowano w badaniu klinicznym, urealnia przebieg choroby w modelu i powoduje płynniejsze przejście pomiędzy przyjętymi stanami zdrowia*. Tym samym należy zwrócić uwagę na niekonsekwentne podejście wnioskodawcy do powyższego aspektu.

- *W niniejszej analizie zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto, że po leczeniu technologią wnioskowaną lub komparatorem, możliwa będzie zmiana leczenia (switching). Prawdopodobieństwa zmiany leczenia zostały określone na podstawie publikacji Liberman 2005 przedstawiającej odsetki dyskontynuacji dla terapii rysperydonem. Przyjęto także, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu po zmianie leczenia, będą takie same jak dla rysperydonu (zakładając tym samym, że wszystkie leki stosowane po zmianie leczenia mają taką samą skuteczność). W modelu uwzględniono także występowanie działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z badania klinicznego RGH-188-005 (przedstawione w publikacji Németh 2019). W przypadku częstości działań/zdarzeń niepożądanych po zmianie leczenia przyjęto analogiczne założenie dotyczące zbliżonego profilu bezpieczeństwa dla wszystkich leków po zmianie leczenia, wykorzystując jednak przy tym proporcje częstości dla rysperydonu z badania klinicznego, oraz wskaźniki przedstawione w publikacji Glick 2006.*
- *Zgodnie z założeniami globalnego modelu ekonomicznego przyjęto zestaw użyteczności określający jakość życia dla uwzględnionych w modelu stanów Mohr-Lenert na podstawie publikacji Lenert 2004. W przypadku obniżenia jakości życia uwzględniono dane z dwóch publikacji, wykorzystujące metodyki – SG oraz EQ-5D (Lenert 2004 oraz Millier 2014). Wykorzystany w analizie podstawowej zestaw użyteczności obejmuje zważone wartości dla populacji amerykańskiej. Jest to pewnym ograniczeniem w przypadku analizy na wnioskowanej populacji w Polsce, dlatego też wariant z niezważonym zestawem użyteczności został przetestowany w analizie wrażliwości.*

#### **Komentarz analityków Agencji:**

W badaniu Nemeth 2017a nie gromadzono danych dotyczących użyteczności zdrowia. Stąd w analizie wykorzystano dane pochodzące z badania, w którym wartości użyteczności dla poszczególnych stanów wg skali PANSS zostały przypisane metodą *standard gamble*. Następnie dane to zostały zważone, aby reprezentowały populację Stanów Zjednoczonych. Pomimo iż dane te stanowią najlepsze dostępne informacje, należy mieć na uwadze brak dostosowania tych danych do populacji polskiej, co może wpływać na odniesienie wyników analizy do wyników uzyskiwanych w rzeczywistej praktyce.

- *Ze względu na brak wiarygodnych, szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów dla chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce założono, że zużycie będzie zgodne z przyjętymi w modelu globalnym wartościami z badania kohorty EuroSC [Millier 2017].*

#### **Komentarz analityków Agencji:**

Dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (w tym dane dotyczące częstości hospitalizacji) zostały oparte na danych z lat 1998-2002 (Millier 2017) nieuwzględniających zmian w psychiatrycznej opiece zdrowotnej w ostatnich 20 latach i może nie odzwierciedlać obecnej praktyki klinicznej w Polsce. W analizie przeprowadzonej AWMSG również wskazano uwagę na powyższe ograniczenie.

- *Stosowane w analizie substancje czynne (po zmianie leczenia oraz w przypadku leczenia dodatkowego) zostały przyjęte na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019], a ich koszty zostały określone na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez WHO, a także danych refundacyjnych NFZ.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Prawdopodobieństwo dyskontynuacji i zmiany leczenia dla ramienia kariprazyny i rysperydonu zostało zaczerpnięte z badania dotyczącego rysperydonu i uznane za takie samo dla porównywanych technologii. Z drugiej strony przyjęto różną częstość występowania zdarzeń niepożądanych w modelu. Powyższe podejście jest niespójne i wpływa na wiarygodność modelu.
- Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w badaniu RGH-188-005 w zakresie występowania zdarzeń/ działań niepożądanych, zdaniem analityków Agencji, nie jest zasadnym uwzględnienie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowaną technologią a komparatorem.

Trzeba podkreślić, że powyższe wpływa na różnice w odsetku pacjentów rezygnujących z leczenia w modelu i przechodzących na leczenie lekami II generacji. Niemniej brak uwzględnienia różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

- Odsetki pacjentów przechodzących do kolejnej linii leczenia (ang. switching) dla kariprazyny przyjęto na podstawie danych odnoszących się do stosowania rysperydonu u pacjentów ze schizofrenią. Nie jest jednak jasne czy odsetek rezygnacji z leczenia wśród pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi w praktyce klinicznej jest zbliżony do odsetka rezygnacji z leczenia w ogólnej populacji pacjentów ze schizofrenią.
- Należy zauważyć, iż wiele danych w analizie wnioskodawcy stanowi [REDAKTOWANE]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że model został poddany walidacji wewnętrznej poprzez systematyczne testowanie polegające na wprowadzaniu wartości skrajnych i zerowych. Sprawdzono również, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: Németh 2017b, Németh 2018a, Németh 2018b oraz Németh 2019. W publikacjach pełnotekstowych wskazano, iż były one finansowane przez Gedeon Richter Plc. Abstrakty konferencyjne zostały natomiast przygotowane przez tych samych autorów.

W publikacji Németh 2017b przeprowadzono porównanie jakości życia pacjentów stosujących kariprazynę i rysperydon w rocznym horyzoncie czasowym. Założenia analizy były zgodne z założeniami przedstawionymi w modelu wnioskodawcy. [REDAKTOWANE]

W abstrakcie konferencyjnym Németh 2018a przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności porównania KAR vs RYS dla populacji pacjentów ze Szwecji i Danii. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Autorzy wskazali, że *pomimo wyższego kosztu samej interwencji w porównaniu z komparatorem, wykazano niższe łączne koszty po stronie KAR (głównie ze względu na oszczędności kosztów hospitalizacji), wpływając na wynik analizy.*

W abstrakcie konferencyjnym Németh 2018b przeprowadzono analizę kosztów użyteczności dla porównania KAR vs RYS w populacji chorych z Węgier i Słowacji. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Współczynnik ICER oszacowano jedynie dla Węgier i wyniósł on 22 685 EUR/QALY (98 248,74 PLN/QALY).

W publikacji Németh 2019 przeprowadzono pełną analizę kosztów-użyteczności bazując na nieco zmodyfikowanym modelu dla 2-letniego horyzontu czasowego. W modelu przyjęto założenia dotyczące: rozbięcia dawkowania na okresy, wprowadzono *compliance*, uwzględniono stosowanie innych leków oraz zużycie zasobów związanych z leczeniem działań niepożądanych. Przyjęto również współczynnik ryzyka zgonu u chorych na schizofrenię. Współczynnik ICUR dla analizy podstawowej we wspomnianej publikacji wyniósł 28 897 EUR (128 331,56 PLN), natomiast inkrementalny QALY 0,05.

W ramach walidacji zewnętrznej w analizie wnioskodawcy wykonano oszacowanie rozkładu populacji wchodzącej do modelu według stopnia zaawansowania choroby oraz wielkości zasobów zużywanych w ramach hospitalizacji na podstawie danych pozyskanych od autorów badania Wróbel 2019 (dane niepublikowane). *Aktualny stopień nasilenia w trakcie przeprowadzania ankiety określony był z wykorzystaniem 6-stopniowej skali punktowej (gdzie 1 to bardzo małe nasilenie, a 6 to ciężkie nasilenie). Dla wszystkich chorych zbadanych z wykorzystaniem kwestionariusza przeskalowano nasilenie objawów na 7-stopniową skalę (gdzie 1 oznacza brak objawu).* Następnie objawom w skali PANSS przypisano objawy określone w badaniu Wróbel 2019, po czym znormalizowano uzyskane punkty nasilenia i zsumowano je w ramach analizowanych domen zgodnie

z metodologią przedstawioną w publikacji Mohr 2004. Uzyskane dane przekonwertowano na stany, zgodnie z modelem. Tak uzyskany rozkład pacjentów był testowany w analizie wrażliwości.

W ramach badania Wróbel 2019 zebrano dane dotyczące częstości hospitalizacji i czasu trwania hospitalizacji, które wykorzystano do oszacowania średniej ważonej częstotliwości hospitalizacji przypadającej na stany określone w modelu. Oszacowane wartości były niższe niż uwzględnione w modelu na podstawie badania Millier 2017. Należy również zaznaczyć, iż nie uwzględniały stanów 3, 7 i 8 (uzupełnione przez wnioskodawcę przy wykorzystaniu proporcji między danymi w modelu). Wnioskodawca wskazał, iż różnice mogą być wynikiem różnic w analizowanej populacji oraz warunków i struktury leczenia w innych krajach. Scenariusz uwzględniający dane oszacowane na podstawie danych uzyskanych od autorów publikacji Wróbel 2019 wykorzystano w analizie wrażliwości.

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 13 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na przedstawienie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, [redacted] oraz w związku z brakiem przedstawienia w ramach analizy ekonomicznej porównania z amisulprydem, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów 28-dniowej terapii wnioskowaną technologią i proponowanymi komparatorami.

W obliczeniach Agencji podobnie jak w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto, iż dobową dawkę leków jest zgodna z DDD przedstawionym przez WHO dla:

- kariprazyny – 3 mg
- olanzapiny – 10 mg
- arypiprazolu – 15 mg
- amisulprydu – 400 mg

Przyjęto, iż w fazie choroby z dominującymi przetrwałymi objawami negatywnymi pacjenci stosują leki wyłącznie w formie doustnej.

Pozostałe założenia wnioskodawcy pozostawiono bez zmian. [redacted]

**Tabela 29 Zestawienie kosztów 28-dniowej terapii z zastosowaniem kariprazyny, olanzapiny, arypiprazolu i amisulprydu**

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie - DDD (WHO)	Ilość mg na 28 dni terapii	Średnia opłata NFZ za mg (PLN)	Opłata NFZ za 28 dni terapii (PLN)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Olanzapina</b>	Doustna (tabletki)	10,00	280,00	0,30	84,00
<b>Arypiprazol</b>	Doustna (tabletki)	15,00	420,00	0,28	117,60
<b>Amisulpryd</b>	Doustne	400,00	11 200,00	0,01	112,00

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Reagila stosowanego w leczeniu: dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Analiza została przeprowadzona techniką użyteczności kosztów względem wybranego komparatora – rysperydonu. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy porównawczej z innymi, wybranymi w ramach analizy

problemu decyzyjnego, komparatorami

Odnalezione przez wnioskodawcę w ramach wyszukiwania wyniki innych analiz ekonomicznych

Do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należy brak uwzględnienia komparatorów innych niż rysperydon, złożony i nie do końca przejrzysty sposób modelowania danych klinicznych, wykorzystanie jako źródła danych jednego badania epidemiologicznego, opartego na ankiecie przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń. Pominięto wyniki da perspektywy wspólnej ze względu na brak dopłaty pacjenta. Szczegółowe wyniki analizy dla tej perspektywy przedstawiono w AE wnioskodawcy, w rozdziale 2.8.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Reagila (kariprazyna, KAR) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne na wydatki płatnika publicznego.

##### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### **Horyzont czasowy**

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### **Kluczowe założenia**

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w populacji docelowej analizy. [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie do wysokości limitu finansowania. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej. Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na brak dostępu do alternatywnych terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych, przyjęto iż [redacted]

## Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym). W oszacowaniu wariantów skrajnych uwzględniono zakres niepewności parametrów dotyczących liczebności populacji docelowej.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości i analizę scenariuszy dla parametrów uwzględnionych w analizie.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. W celu oszacowania powyższej populacji wykorzystano dane pochodzące z badania ankietowego Wróbel 2019 r.

**Udziały w rynku****Koszty**

Szczegółowe koszty technologii wnioskowanej oraz inne kategorie kosztów zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

poniżej przedstawiono informacje dotyczące ich dawkowania, cen oraz kosztu podania leków oraz kosztu podania leków po zmianie leczenia (switching) w ramieniu komparatora.

Koszty stosowania komparatorów

Dawkowanie leków z grupy komparatora przyjęto na podstawie dawkowania przedstawionego na stronie WHO. Ceny leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ.

**Tabela 30. Parametry dotyczące dawkowania i kosztów komparatorów na podstawie AWB wnioskodawcy**

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie (mg) - DDD (WHO)		
Olanzapina	Doustna (tabletki)	10,00		
	Roztwór do wstrzykiwań	10,00		
Arypiprazol	Doustna (tabletki)	15,00		
	Roztwór do wstrzykiwań	13,30		
Kwetiapina	Doustne	400,00		
Amisupryd	Doustne	400,00		
Klozapina	Doustne	300,00		
Haloperydol	Doustne (tabl./krople)	8,00		
	Roztwór do wstrzykiwań	8,00		
Lewomepromazyna	Doustne (tabletki)	300,00		
	Roztwór do wstrzykiwań	100,00		
Flupentyksol	Doustna (tabletki)	6,00		
	Roztwór do wstrzykiwań	4,00		



Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie (mg) - DDD (WHO)		
Paliperidon	Roztwór do wstrzykiwań	2,50		
Sulpiryd	Doustne (tabletki)	800,00		

#### Koszt leczenia po zmianie leków

W AWB przyjęto, że koszty leków po zmianie leczenia I linii dla interwencji i komparatora są równe – uwzględniają stosowanie jednego z leków stosowanych przez więcej niż 5% wg. badania Wróbel 2019 i są równe kosztom leczenia komparatora uwzględnionym w AE.

#### Koszty przepisania i podania leków

Ze względu na uwzględnienie w AWB licznych schematów leczenia w ramieniu komparatora, uwzględniono konieczność podań części z nich przed zmianą leczenia. Koszt podania naliczono jedynie w przypadku leków podawanych jedynie drogą iniekcji.

#### **Modelowanie kosztów**

Koszty uwzględnione w AWB są wynikiem modelowania przeprowadzonego w AE z przyjęciem 2-letniego horyzontu czasowego. W AWB przyjęto krótszą długość cyklu wynoszącą 7 dni, a także założono, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie jednocześnie. Jak wskazano powyżej chorzy rozpoczynają leczenie zgodnie z trendem logarytmicznym.

#### **Grupa limitowa**

Wnioskodawca założył utworzenie dla produktu Reagila nowej grupy limitowej. *Nie jest możliwe włączenie leku Reagila do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.*

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (lipiec 2020- czerwiec 2022)



Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego: oszacowania wnioskodawcy

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

### 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	[REDACTED] Jedynie dane dotyczące rozpoznania F20 zostały zaczerpnięte z danych NFZ. Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych na podstawie danych NFZ lub danych literaturowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[REDACTED] Jako uzasadnienie dla takiego podejścia wskazano brak dostępu do alternatywnych terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych. Należy jednak wskazać, iż fakt braku dostępu do wysokiej jakości danych nie oznacza braku skuteczności innych leków w analizowanym wskazaniu i możliwości stosowania ich w praktyce klinicznej, co potwierdza przeprowadzone w ramach publikacji Wróbel 2019 badanie. Należy podkreślić, iż w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych w badaniach klinicznych również wykazano ich pozytywny wpływ na objawy negatywne. Przy czym rysperydon wybrany w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej jako komparator główny nie stanowił terapii najbardziej obiecującej w redukcji tych objawów. Szczegóły przedstawiono w komentarzu do AKL 4.3.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	[REDACTED]. Natomiast w AKL i AE jako komparator przyjęto jedynie rysperydon.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia populacji wnioskowanej na podstawie danych NFZ nie ma możliwości precyzyjnego oszacowanie populacji mogącej stosować lek Reagila w przypadku jego refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy nie zgłaszają zastrzeżeń do przyjętego poziomu odpłatności wnioskowanego leku. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1, leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychicznych mogą być kwalifikowane do kategorii odpłatności „bezpłatne do limitu finansowania”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Reagila, wskazując, że nie jest możliwe włączenie leku do jednej z już istniejących grup limitowych – brak leków, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność. Zdaniem analityków Agencji argumentacja ta nie jest w pełni uzasadniona. Niemniej biorąc pod uwagę praktykę Ministerstwa Zdrowia w zakresie tworzenia odrębnych grup limitowych dla substancji czynnych o działaniu przeciwpsychicznym, zasadnym jest utworzenie odrębnej grupy dla wnioskowanej technologii lekowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono analizę wartości skrajnych, scenariuszy oraz analizę uwzględniającą alternatywne założenia dla modelowania skuteczności leczenia oraz innych parametrów analizy ekonomicznej.

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

## 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania epidemiologiczno-społecznego - Wróbel 2019, danych historycznych dotyczących refundacji rysperydonu dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Danych pozyskanych od autorów badania epidemiologiczno-społecznego będących uzupełnieniem opracowania Wróbel 2019 o dane niezawarte w przytoczonej publikacji.

### Komentarz analityków Agencji:

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych

Według opinii ekspertów Agencji populacja pacjentów, kwalifikująca się do terapii lekiem Reagila może obejmować od 3 500 do 15 000 pacjentów. Niemniej, przy braku wiarygodnych danych dotyczących analizowanej populacji brak jest możliwości wskazania wartości alternatywnych dla przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W związku z powyższym większość założeń i ograniczeń występujących w Analizie ekonomicznej występuje również w niniejszej analizie.

- Przyjęto ponadto, iż skuteczność substancji i schematów uwzględnionych w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest taka jak komparatora uwzględnionego w analizie ekonomicznej (RYS). Założono także, że chorzy będą rozpoczynać leczenie zgodnie z trendem logarytmicznym – tj. według krzywej wejścia.

### Komentarz analityków Agencji:

Przyjęcie założenia o takiej samej skuteczności schematów uwzględnionych w ramieniu komparatora w AWB jak dla rysperydonu jest podejściem nieprawidłowym. Zdaniem analityków Agencji, fakt braku dowodów naukowych dla analizowanych porównań powinien skutkować przyjęciem takiej samej skuteczności dla interwencji i komparatora.



**Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

Leki przeciwpsychotyczne dostępne w ramach refundacji aptecznej w Polsce finansowane są we wskazaniu schizofrenia, pomimo iż zarejestrowane są również w sprecyzowanych wskazaniach, obejmujących szczególne objawy, w tym np.: amisulpryd w leczeniu dominujących objawów negatywnych. Produkt Reagila natomiast zarejestrowany jest we wskazaniu leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych. Zdaniem analityków Agencji znaczne ograniczenie wskazania refundacyjnego względem wskazania zarejestrowanego w ramach refundacji aptecznej, przy braku narzędzi kontroli wskazań, w jakich został przypisany lek przez NFZ, rodzi ryzyko, iż kariprazyna będzie stosowana również w populacji szerszej niż wskazana we wniosku np.: w populacji ze schizofrenią lub objawami negatywnymi wtórnymi czy mieszanymi. Jako uzasadnienie można również wskazać francuskie i niderlandzkie rekomendacje refundacyjne, w których wskazano, iż terapia KAR stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych. W analizie wrażliwości wnioskodawcy nie uwzględniono niepewności związanej z ryzykiem stosowania produktu Reagila w szerszej populacji.

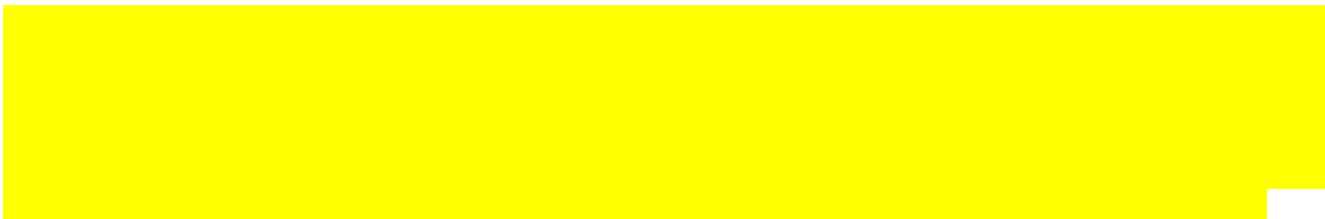
**6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono analizę wariantów skrajnych oraz analizę scenariuszy uwzględniającą alternatywne założenia dla modelowania skuteczności leczenia oraz innych parametrów analizy ekonomicznej, a także przedstawiono alternatywną grupę schematów leczenia w ramieniu komparatora. W niniejszej analizie ze względu na brak dopłaty pacjenta do leku, przedstawiono jedynie wariant analizy w perspektywie płatnika publicznego

Analiza wartości skrajnych

W ramach analizy wartości skrajnych przetestowano zmiany 9 następujących parametrów:

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



Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – analiza wartości skrajnych – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego**

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

Analiza scenariuszy

W ramach analizy scenariuszy testowano przyjęcie:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 35 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – analiza scenariuszy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego**

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

KAR – kariprazyna, RYS – rysperydon

**6.2.4. Obliczenia własne Agencji**

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.3. Komentarz Agencji

[REDACTED]

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana i dostępna w aptece na receptę i wydawana świadczeniobiorcy bezpłatnie do wysokości limitu finansowania. Wnioskodawca wskazał, iż ze względu na brak dostępu do alternatywnych terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych, przyjęto iż [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jedyne dane dotyczące rozpoznania F20 zostały zaczerpnięte z danych NFZ. Jednocześnie przy braku wiarygodnych, opublikowanych danych dotyczących analizowanej populacji brak jest możliwości wskazania wartości alternatywnych dla przyjętych w analizie wnioskodawcy. Jednocześnie należy zauważyć, iż w związku z brakiem możliwości kontroli przez NFZ wskazań, w których wydawane są leki dostępne w aptece na receptę, istnieje ryzyko, iż lek Reagila będzie stosowany również u pacjentów w szerszym wskazaniu obejmującym wtórne objawy negatywne lub samą schizofrenię.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet, która jest oparta na modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej jest przyjęcie, iż skuteczność substancji i schematów uwzględnionych w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest taka jak komparatora uwzględnionego w analizie ekonomicznej (RYS). W opinii analityków Agencji fakt braku dowodów naukowych dla analizowanych porównań powinien skutkować przyjęciem takiej samej skuteczności dla interwencji i komparatora.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

[Redacted content]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 02.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu Reagila (kariprazyna) przy zastosowaniu słów kluczowych: Reagila, cariprazine, Vraylar. Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących stosowania leku Reagila. Trzy dokumenty (HAS 2019, Zorginstituut Nederland 2018, G-BA 2018) dotyczyły ogólnego wskazania: schizofrenia u dorosłych, wytyczne SMC 2019 odnosiły się do leczenia II linii, natomiast wytyczne AWMSG 2020 oceniały leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi.

Wszystkie wytyczne oprócz rekomendacji AWMSG 2020 były pozytywne.

Jako uzasadnienie dla negatywnej rekomendacji AWMSG 2020 wskazano, iż dowody kliniczne i analiza użyteczności kosztów dołączone do wniosku były niewystarczające dla zarekomendowania stosowania kariprazyny w analizowanej subpopulacji pacjentów.

Pomimo pozytywnych rekomendacji w dokumentach HAS 2019 i G-BA 2018 wskazano jedynie na umiarkowaną korzyść ze stosowania kariprazyny w leczeniu schizofrenii. Komisja HAS zaznaczyła, iż w przypadku przeważających objawów negatywnych przewaga produktu Reagila nad rysperydonem nie jest jasna, biorąc pod uwagę niewielki dodatkowy efekt i ograniczenia metodologiczne badania. Podsumowując, w świetle dostępnych danych klinicznych, terapia KAR stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

W wytycznych SMC 2019 podkreślono, iż dostępność kariprazyny stanowi opcję leczenia pacjentów chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi tj. w obszarze, w którym w chwili obecnej brak jest dostępnych dowodów potwierdzających wybór terapii.

Ponadto na stronie irlandzkiej organizacji NCPE odnaleziono informację z czerwca 2019 r., iż Zarząd Służby Zdrowia zaakceptował refundację produktu Reagila u dorosłych pacjentów po przeprowadzeniu negocjacji cenowych. Sama organizacja NCPE w grudniu 2018 r. zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej kariprazyny w porównaniu ze standardowymi terapiami, w celu oceny proponowanej ceny względem dostępnych terapii.

Tabela 36 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla substancji czynnej kariprazyna

Organizacja, rok	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	Decyzja
AWMSG, 2020 Walia	Leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi.	<u>Stanowisko:</u> Kariprazyna nie jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS w Walii do leczenia schizofrenii u osób dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody kliniczne i analiza użyteczności kosztów dołączone do wniosku były niewystarczające, aby AWMSG zarekomendowało stosowanie kariprazyny w analizowanej subpopulacji pacjentów.	Negatywna
HAS, 2019 Francja	Schizofrenia u dorosłych	<u>Stanowisko:</u> agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych. Proponowany poziom refundacji 30%. <u>Uzasadnienie:</u> Powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest umiarkowana korzyść kliniczna dla kariprazyny stosowanej w leczeniu schizofrenii.	Pozytywna

Organizacja, rok	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	Decyzja
		<p>Wykazano wyższość terapii KAR w odniesieniu do placebo w ostrych epizodach schizofrenii i leczeniu podtrzymującym, w zapobieganiu nawrotom. Nie przeprowadzono badań oceniających opóźnienie nawrotu choroby w porównaniu z aktywnym komparatorem.</p> <p>Wyższość terapii KAR wykazano także w porównaniu z rysperydonem w przypadku leczenia schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi (ocena po 26 tygodniach leczenia). Komisja wskazała na niewie ką i nieistotną klinicznie siłę działania (-1,4 punktu w skali od 7 do 49) Wskazano również na ograniczenia badania tj.: nieoptymalizowana dawka rysperydonu i wybranie objawowej skali oceny.</p> <p>Komisja uznała, iż Reagila nie poprawia rzeczywistych korzyści w leczeniu schizofrenii u dorosłych.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż miejsce produktu Reagila w strategii terapeutycznej schizofrenii nie jest znane ze względu na brak danych porównawczych w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii i zapobieganiu nawrotom choroby. Komisja zwróciła uwagę, iż w przeciwieństwie do innych niedawno ocenianych leków przeciwpsychotycznych (Latuda) stosowanych w terapii podtrzymującej nie przeprowadzono żadnego badania porównawczego z aktywnym komparatorem. W przypadku przeważających objawów negatywnych przewaga produktu Reagila nad rysperydonem nie jest jasna, biorąc pod uwagę niewielki dodatkowy efekt i ograniczenia metodologiczne badania. Podsumowując, w świetle dostępnych danych klinicznych, terapia KAR stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych.</p>	
<p><b>SMC, 2019</b> <b>Szkocja</b></p>	<p>II linia leczenia schizofrenii u dorosłych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> SMC zarekomendowało stosowanie kariprazyny do ograniczonego stosowania w ramach NHS Szkocji w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji podkreślono, iż lek zalecany jest do stosowania w II linii leczenia chorych, u których przeważają objawy negatywne. U chorych ze stabilną schizofrenią, u których przeważają objawy negatywne, kariprazyna wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do poprawy objawów negatywnych niż inny lek antypsychotyczny II generacji.</p> <p>Dostępność kariprazyny stanowi opcję leczenia pacjentów chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi tj. w obszarze, w którym w chwili obecnej brak jest dostępnych dowodów potwierdzających wybór terapii.</p>	<p>Pozytywna</p>
<p><b>Zorginstituut Nederland , 2018</b> <b>Niderlandy</b></p>	<p>Schizofrenia u dorosłych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Reagila spełnia kryteria włączenia do grupy 4NO5AEA i stanowi opcję leczenia wśród innych atypowych leków przeciwpsychotycznych: aripiprazolu, lurasydony, olanzapiny, paliperidonu, kwetiapiny, rysperydonu, sulpridu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Korzyści ze stosowania kariprazyny są zbliżone do uzyskiwanych z zastosowaniem innych atypowych leków przeciwpsychotycznych.</p>	<p>Pozytywna</p>
<p><b>G-BA, 2018</b> <b>Niemcy</b></p>	<p>Schizofrenia u dorosłych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Stanowisko pozytywne dla wskazania: leczenie schizofrenii u osób dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania produktu Reagila u osób dorosłych w leczeniu schizofrenii w ostrej fazie.</p> <p>W przypadku dorosłych pacjentów z dominacją objawów negatywnych, istnieje niewielka dodatkowa korzyść związana ze stosowaniem produktu Reagila.</p> <p>Jako komparatory dla analizowanej terapii wskazano: amisulpryd, aripiprazol, olanzapinę, paliperidol, kwetiapinę, rysperydon, ziprazydon.</p>	<p>Pozytywna</p>

HAS Haute Autorité de Santé, SMC – Scottish Medicine Consortium, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschluss





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7 stycznia 2020 r., znak PLR.4600.1779.2019.2.KK, PLR.4600.1780.2019.3.KK, PLR.4600.1781.2019.2.KK, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056;
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155;
- Reagila, cariprazine, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Dla leku Reagila wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego). Czas trwania poszczególnych epizodów choroby jest różny, związany z doбором odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

*Klasyczna dychotomia, koncepcja obowiązująca przez ponad sto lat, dzieliła schizofrenię na postać paranoidalną i postać prostą (zdominowaną przez objawy negatywne). Podział ten w dużej części nadal funkcjonuje w klasyfikacji międzynarodowej ICD-10. Natomiast w amerykańskim systemie diagnostycznym (DSM-5) stosuje się już wymiarowy opis kliniczny.* (PTP 2019)

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Szacuje się, że występuje ona u 1% populacji. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2017 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 – schizofrenia – korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys.

Eksperti, prof. Rybakowski oraz prof. Jarema w przesłanych do Agencji opiniach wskazali, iż populacja pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi liczy ok. 50 000 osób. Natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją została określony na poziomie 7,5% i 30% odpowiednio w opinii prof. Jaremy oraz prof. Rybakowskiego. Oszacowana na tej podstawie przez analityków Agencji liczebność populacji wnioskowanej wynosi 3 750 lub 15 000 pacjentów.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii obrał rysperydon, olanzapinę i aripiprazol. W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca przywołuje zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTN 2019), w których kariprazyna jest jedynym lekiem zalecanym do stosowania w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Niemniej, biorąc pod uwagę wyniki badania epidemiologicznego Wróbel 2019, raportującego m. in. dane dotyczące leków najczęściej stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu, olanzapina, aripiprazol i rysperydon zostały uznane przez wnioskodawcę za właściwe komparatory dla ocenianej interwencji.

Niemniej jednak zdaniem analityków Agencji, biorąc pod uwagę, że spośród produktów refundowanych we wskazaniu schizofrenia, amisulpryd wymieniany jest w wytycznych PTP 2019 oraz zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych, oprócz olanzapiny i aripiprazolu, stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w analizach dołączonych do przedmiotowego wniosku.

Prof. Marek Jarema, w przekazanej opinii jako technologie opcjonalne wskazał leczenie z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych II generacji oraz leczenie klozapiną. Natomiast Prof. Janusz Rybakowski wymienia leki przeciwdepresyjne oraz amisulpryd w małych dawkach.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

### Skuteczność

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny, wnioskodawca włączył jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną otrzymującą rysperydon (publikacje Németh 2017, Fleischhacker 2019 oraz dokument EMA 2017).

W 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowych, w grupie KAR (n=227) w porównaniu do grupy RYS (n=229) raportowano IS:

- wyższą średnią poprawę wyniku w skali PANSS-FSNS (pierwszorzędowy punkt końcowy): 8,90 vs 7,44 pkt, LSMD=-1,46 (95%CI: -2,39; -0,53, p=0,0022, wynik na korzyść kariprazyny)

- wyższą o 62% szansę wystąpienia odpowiedzi na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS zdefiniowanej jako  $\geq 20\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych (wynik uznawany przez autorów badania za istotny klinicznie): OR= 1,62; 95%CI: 1,10; 2,38

- wyższą średnią poprawę wyniku w skali PSP (drugorzędowy punkt końcowy): 14,30 pkt vs 9,66 pkt, LSMD=4,63, 95%CI: 2,71; 6,56, p<0,0001, wynik na korzyść kariprazyny)

- wyższą o 84% szansą osiągnięcia >10 pkt poprawy wyniku ogólnego w skali PSP (wynik uznawany za istotny klinicznie): OR=1,84, 95%CI: 1,26; 2,68, NNT=7, 95%CI: 5; 17

Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu Nemeth 2017, w odniesieniu do zmiany wyniku w 26. tygodniu okresu obserwacji względem wartości początkowych, w grupie KAR w porównaniu do RYS raportowano m.in.: istotną statystycznie większą poprawę wyników w skali CGI-S (LSMD=-0,21, 95%CI: 0,36; -0,06, p=0,0052) oraz w skali CGI-I (LSMD=-0,37; 95%CI: -0,55; -0,19, p<0,0001); istotną statystycznie poprawę ogólnego wyniku w podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych (LSMD=-1,48, 95%CI: -2,38; -0,57).

Brak różnic IS między grupami raportowano m.in. w odniesieniu do częstości poprawy wyniku w skali CGI-S o  $\geq 1$  (różnica uznawana za istotną klinicznie), zmiany nasilenia objawów depresyjnych w schizofrenii ocenianych za pomocą skali CDSS oraz zmiany wyniku w skali SAS; zmiany ogólnego wyniku w skali PANSS, zmiany ogólnego wyniku w skali PANSS-FSPS dotyczącej objawów pozytywnych oraz zmiany ogólnego wyniku podskali PANSS dotyczącej oceny psychopatologicznej.

Jak wskazano w badaniu Nemeth 2017, mała zmiana względem wartości wyjściowych oraz brak różnic między badanymi grupami raportowany w podskali PANSS dotyczącej objawów negatywnych oraz skalach CDSS i SAS, świadczy o tym, że poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była pośrednim efektem zmiany odpowiednio w zakresie objawów pozytywnych, depresyjnych i objawów pozapiramidowych.

Ograniczeniem wpływającym na możliwość interpretacji wyników raportowanych w badaniu Nemeth 2017 jest brak spójnych danych literaturowych wskazujących jakie różnice w wynikach między ocenianymi interwencjami w zakresie kontroli objawów negatywnych można uznać za klinicznie istotne.

Należy wskazać, iż ocenę efektywności kariprazyny w ocenianym wskazaniu oparto na wynikach tylko jednego badania RCT. Jednocześnie obecnie brak jest innych badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi. Tym samym, jedyną technologią alternatywną uwzględnioną w AKL wnioskodawcy jest rysperydon. Zdaniem analityków Agencji, porównanie jedynie z rysperydonem przy pominięciu innych, aktualnie refundowanych leków stosowanych w leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię, również w celu kontroli objawów negatywnych, wydają się być niewystarczające dla przeprowadzenia pełnej oceny istnienia dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania kariprazyny u pacjentów w analizowanej populacji.

### Bezpieczeństwo

W 26. tyg. trwania badania Nemeth 2017, brak różnic IS między grupami (KAR vs RYS) raportowano w odniesieniu do: częstości występowania zgonu, częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi oraz wszystkich poszczególnych TEAE raportowanych w badaniu.

Do najczęściej raportowanych TREA w grupie kariprazyny należały: bezsenność (9,1% chorych), akatyzja (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (5,7% chorych). W grupie kontrolnej najczęściej zgłaszano ból głowy (10,4% chorych), bezsenność (10% chorych), senność (5,7%) i akatyzję (5,2%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dokonano porównania kosztów stosowania produktu Reagila z kosztami stosowania rysperydonu w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie produktu Reagila w miejsce rysperydonu

Oszacowania te obarczone są niepewnością związaną z przeliczaniem wyników badania klinicznego na przejścia pomiędzy stanami Mohr-Lenerta w modelu, uwzględnieniem opinii ekspertów w zakresie przejść w najcięższych stanach, a także z przyjętymi założeniami o częstszym występowaniu zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora (pomimo braku istotnych statystycznie różnic w badaniu Nemeth 2017a).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktów leczniczych Reagila (kariprazyna)

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest niepewność związana z oszacowaniami liczebności pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Zdaniem analityków Agencji znaczne ograniczenie wskazania refundacyjnego względem wskazania zarejestrowanego w ramach refundacji aptecznej, przy braku narzędzi kontroli wskazań, w jakich został przypisany lek przez NFZ, rodzi ryzyko, iż kariprazyna będzie stosowana również w populacji szerszej niż wskazana we wniosku np.: w populacji ze schizofrenią lub objawami negatywnymi wtórnymi.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących stosowania leku Reagila. Trzy dokumenty (HAS 2019, Zorginstituut Nederland 2018, G-BA 2018) dotyczyły ogólnego wskazania: schizofrenia u dorosłych, wytyczne SMC 2019 odnosiły się do leczenia II linii, natomiast wytyczne AWMSG 2020 oceniały leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi.

Wszystkie wytyczne oprócz rekomendacji AWMSG 2020 były pozytywne.

Jako uzasadnienie dla negatywnej rekomendacji AWMSG 2020 wskazano, iż dowody kliniczne i analiza użyteczności kosztów dołączone do wniosku były niewystarczające dla zarekomendowania stosowania kariprazyny w analizowanej subpopulacji pacjentów.

Pomimo pozytywnych rekomendacji w dokumentach HAS 2019 i G-BA 2018 wskazano jedynie na umiarkowaną korzyść ze stosowania kariprazyny w leczeniu schizofrenii. Komisja HAS zaznaczyła, iż w przypadku przeważających objawów negatywnych przewaga produktu Reagila nad rysperydonem nie jest jasna, biorąc pod uwagę niewielki dodatkowy efekt i ograniczenia metodologiczne badania. Podsumowując, w świetle dostępnych danych klinicznych, terapia KAR stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

W wytycznych SMC 2019 podkreślono, iż dostępność kariprazyny stanowi opcję leczenia pacjentów chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami negatywnymi tj. w obszarze, w którym w chwili obecnej brak jest dostępnych dowodów potwierdzających wybór terapii.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Biorąc pod uwagę, że spośród produktów refundowanych we wskazaniu schizofrenia, amisulpryd wymieniany jest w wytycznych PTP 2019 jako lek zalecany u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych, a także fakt, że jego wskazanie rejestracyjne (np. preparat Solian, ApoSuprid, Aurovitas) wskazuje na stosowanie go w populacji pacjentów ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych, oprócz olanzapiny i aripirazolu stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet Wnioskodawcy.</p>	NIE	<p>Przedstawione jedynie wyjaśnienie dotyczące braku uwzględnienia amisulprydu w przedłożonych analizach.</p> <p>Jednocześnie wnioskodawca nie przedstawił analiz uwzględniających amisulpryd jako komparator.</p>
<p>2. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wśród wskazanych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych nie znajduje się przegląd Leucht 2017, nie podano również powodów jego wykluczenia z analizy.</p>	TAK	<p>Wskazano przyczynę wykluczenia przedmiotowej publikacji z przeglądu badań wtórnych.</p>
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach włączenia publikacji do AKL jako komparatory, wskazano olanzapinę i aripirazol, jednak nie przedstawiono wyników porównania tych substancji z kariprazyną. Należy podkreślić, iż technologie te są obecnie refundowane ze środków publicznych we wskazaniu szerszym niż wnioskowane - schizofrenia, a tym samym są dostępne i stosowane u pacjentów z analizowanym wskazaniem. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z ww. substancjami, konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego względem wspólnego komparatora, gdyż substancje te należą do najczęściej refundowanych w Polsce u pacjentów ze schizofrenią, a także wytyczne PTP 2019 zalecają ich stosowanie u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych. W przypadku braku badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, zasadnym jest przedstawienie badań przeprowadzonych w szerszej populacji tj. populacji pacjentów ze schizofrenią.</p> <p>W związku z tym nie są spełnione również zapisy § 4 ust. 3 pkt. 3, 4, 5, 5a-h oraz pkt. 6 Rozporządzenia.</p> <p>Podkreślenia wymaga, iż zgodnie z Wytycznymi HTA z sierpnia 2016 r. w Analizie Klinicznej i Ekonomicznej należy zachować zgodność komparatorów, w związku z powyższym zasadnym jest przedstawienie analiz ekonomicznych uwzględniających porównania kariprazyny z olanzapiną, aripirazolem i amisulprydem (dla którego uzasadnienie uwzględnienia przedstawiono wyżej w punkcie I.1). Pomijanie refundowanych komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną jest niedopuszczalne i niezgodne z metodologią HTA, ponieważ umożliwia faworyzowanie ocenianej interwencji, jeśli spośród dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych</p>	TAK/NIE	<p>Przedstawiono uzasadnienie braku przeprowadzenia porównania pośredniego. Jednocześnie nie zaktualizowano analiz w zakresie badań obejmujących szerszą populację, pozwalających na przeprowadzenia porównania z komparatorami.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
do porównania dobierane są jedynie technologie słabiej działające lub najdroższe spośród wszystkich dostępnych.		
<p>4. Analiza Ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W Analizie Ekonomicznej nie przedstawiono jako wariantów podstawowych porównań z komparatorami wybranymi przez Wnioskodawcę: olanzapiną i aripiprazolem, które stanowią obecnie technologie lekowe stosowane w Polsce w leczeniu pacjentów ze schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi (pominięto też amisulpryd, który stanowi zasadny komparator).</p> <p>Struktura Analizy Ekonomicznej w wariantach podstawowych nie została oparta na danych wynikających z Analizy Klinicznej. Wnioskodawca jako dane wejściowe w modelu wykorzystał informacje pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów lub publikacji na nich opartych np. stany zdrowia i macierz prawdopodobieństw przejść między stanami. Brak jest wyjaśnienia w zakresie istnienia istotnych klinicznie różnic między poszczególnymi stanami oraz potwierdzenia zasadności przyjętych prawdopodobieństw przejść. Biorąc pod uwagę niską wiarygodność powyższych informacji istnieje konieczność przedstawienia klinicznego uzasadnienia dla przyjętej struktury modelu oraz wykorzystania alternatywnych danych w ramach założeń do przekazanego modelu.</p>	NIE/?	Przedstawiono wyjaśnienie. Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko w zakresie konieczności uwzględnienia wszystkich dostępnych komparatorów.
<p>5. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Założenie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie olanzapiny, aripiprazolu i rysperydonu, nie ma podstaw klinicznych. Analiza Ekonomiczna powinna opierać się na danych wynikających z Analizy Klinicznej.</p> <p>Ponadto, pominięto istotne parametry modelu tj. nie testowano alternatywnych założeń dotyczących dyskontynuacji terapii.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości testowano parametr dotyczący użyteczności, uwzględniający wartości niezważone pochodzące z badania Lenert 2004 tj. badania uwzględnionego w analizie podstawowej. Nie testowano natomiast użyteczności pochodzących z innych odnalezionych w ramach przeglądu źródeł.</p>	NIE/TAK	<p>Wyjaśniono. Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko w zakresie braku zasadności przyjęcia takiej samej skuteczności aripiprazolu i olanzapiny względem kariprazyny jak rysperydonu.</p> <p>Wyjaśniono kwestię testowania założeń dotyczących dyskontynuacji terapii.</p> <p>W kwestii braku testowania innych źródeł użyteczności wnioskodawca wskazał, iż <i>należy zaznaczyć, iż publikacja Lenert 2004 była jedynym możliwym źródłem odnalezionym w przeglądzie publikacji dotyczących oceny jakości życia, które mogło zostać wykorzystane do obsady wartości użyteczności do wszystkich wyodrębnionych stanów zdrowia w modelu.</i></p>
<p>6. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Część założeń modelu została przedstawiona bez szczegółowego wyjaśnienia sposobu ich pozyskania. Przykładowo nie przedstawiono w jaki sposób dokonano oszacowań dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych wraz z częstością ich występowania.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>7. Analiza Wpływu na Budżet nie zawiera maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w punkcie 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Należy wskazać, że ze względu na podobną manifestację kliniczną pierwotnych objawów negatywnych oraz wtórnych (polekowych) objawów negatywnych, istnieje ryzyko błędów w diagnostyce, co może przełożyć się na znaczne zwiększenie populacji docelowej. W związku z tym, maksymalny wariant oszacowań analizy wpływu na budżet powinien odzwierciedlać powyższe ryzyko, a więc uwzględniać rozszerzenie populacji docelowej o pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi.</p>	TAK	Wyjaśniono

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

#### Analiza problemu decyzyjnego:

- W analizie wpływu na budżet nie zachowano zgodności komparatorów z AE i AKL.

#### Analiza kliniczna:

- W kryteriach włączenia publikacji do AKL wnioskodawcy jako komparatory wskazano rysperydon, olanzapinę i arypiprazol. Jednocześnie nie przedstawiono wyników dotyczących porównania efektywności klinicznych tych substancji z kariprazyną.

#### Analiza ekonomiczna:

- Część założeń modelu nie została wystarczająco uzasadniona.

#### Analiza wpływu na budżet:

- Oszacowania populacyjne nie są w pełni oparte na danych epidemiologicznych, a w dużej mierze na danych [REDACTED].

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Krause 2018	Krause M., Zhu Y., Huhn M. i in., Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and metaanalysis., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Oct; 268 (7): 625-639
McDonagh 2017	McDonagh M.S., Dana T., Selph S. i in., Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review [Internet]., Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Oct. Report No.: 17(18)-EHC031-EF
Németh 2017	Németh G., Laszlovszky I., Czobor P., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, Lancet. 2017 Mar 18; 389 (10074):1103-1113
Huhn 2019	Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):918.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation, advice Np: 0520 – July 2020
HAS 2019	Commission de la Transparence Avis 6 fevrier 2019, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/reagila_pic_ins_avis3_ct16931.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/reagila_pic_ins_avis3_ct16931.pdf</a>
NCPE 2018	<a href="http://www.ncpe.ie/drugs/cariprazine-reagila/">http://www.ncpe.ie/drugs/cariprazine-reagila/</a>
G-BA 2018	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cariprazin <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3513/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_BAnz.pdf</a>
SMC 2019	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cariprazine-reagila-full-submission-smc2137/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cariprazine-reagila-full-submission-smc2137/</a>
Zorginstituut Nederland 2018	<a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/06/04/gvs-advies-cariprazine-reagila-bij-de-behandeling-van-schizofrenie-bij-volwassen-patienten">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/06/04/gvs-advies-cariprazine-reagila-bij-de-behandeling-van-schizofrenie-bij-volwassen-patienten</a>
APA 2020	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2020
BAP 2019	Barnes T. et al., Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology, Journal of Psychopharmacology 1 –76, 2019
PTP 2019	Szulc A. et al., Schizofrenia z objawami negatywnymi, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019
RANZCP 2016	Galletly C. et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, Vol. 50(5) 1-117
WFSBP 2012, 2013, 2015	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1,2,3, The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 2013, 2015
EPA 2015	Schmidt S.J. et al., EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses, European Psychiatry, 30 (2015) 388–404
Pozostałe publikacje	
Matuszczak 2007	Matuszczak I. Psychiatria - Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa, Schizofrenia, 35 – 40, Wydawnictwo ŚUM, 2007
Lenert 2004	Lenert L.A., Sturley A.P., Rapaport M.H., i in. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. Schizophrenia Research. 2004, 71:155–65.
Lenert 2005	Lenert L.A., Sturley A.P., Rapaport M.H., i in., Corrigendum to Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores [Schizophrenia Research 71 (1) (2004) 155–165 Schizophr Res. 2005, 80:135-136.
Lieberman 2005	Lieberman J.A., Stroup T.S, McEvoy J.P i in., Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, N Engl J Med 2005, 353 (12):1209 1223
Millier 2014	Millier A., Amri I., Boyer L., Utility decrements associated with side effects in schizophrenia. J Med Econ. 2014, 17:853–861.

Millier 2017	Millier A, Horvath M, Ma F et al. Healthcare resource use in schizophrenia, EuroSC findings. Journal of Market Access and Health Policy. 2017;5(1).
Mohr 2004	Mohr P.E., Cheng C.M., Claxton K., i in., The heterogeneity of schizophrenia in disease states, Schizophr Res. 2004, 71(1):83-95.
Németh 2017b	Németh G., Molnár A. Akehurst R., i in., Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone, J Comp Eff Res 2017, 6(7):639-648
Németh 2018a	Németh G., Bendes R., Nagy B., i in., Cost-utility analysis of cariprazine compared to riperidone among patients with negative symptoms of schizofrenia in selected Nordic countries, Value in Health 2018, 21:S281, PMH42
Németh 2018b	Németh G., Bendes R., Nagy B., i in., Cost-utility analysis of cariprazine compared to riperidone among patients with negative symptoms of schizofrenia in selected central and eastern European countries, Value in Health 2018, 21:S281, PMH43
Németh 2019	Németh G., Bendes R., Balázs N., i in., Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia, Health Policy Technol. 2019, 8 : 84-91
Patel 2015	Patel R, Jayatilleke N, Broadbent M, et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. BMJ Open 2015;5:e007619. doi:10.1136/bmjopen-2015-007619
Wróbel 2019	Wróbel K., Szulc A., Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 — badanie epidemiologiczno-społeczne w Polsce, Psychiatria 2019;16 (3): 107-113
ChPL Reagila	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 1.10.2020 r.)

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów zeschizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza kliniczna, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.0, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 29.10.2019 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 15.09.2020 r.
- Załącznik 6. [REDAKTOWANE], odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 26.09.2020 r.