



## Rekomendacja nr 75/2020

z dnia 23 października 2020 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne i wydawanie bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto zbliżającego koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych lub pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zbliży koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka zbliżającego cenę do ceny technologii alternatywnych.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na RCT Németh 2017 i które przeprowadzono w celu wykazania przewagi kariprazyny (KAR,  $n_{MITT} = 227$ ) względem rysperydonu (RYS,  $n_{MITT} = 229$ ) w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne ( $N_{MITT} = 456$ ). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wynik w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS), w której 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 lub od -4,0 do -6,7 pkt. Zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą redukcję nasilenia objawów negatywnych choroby w 26. tygodniu leczenia względem wartości początkowej w grupie KAR w porównaniu z wynikiem w grupie RYS (-8,90 vs -7,44 pkt, LSMD = -1,46; 95%CI: -2,39; -0,53;  $p = 0,0022$ ). W obu grupach przekroczono wartość MCID. Różnica między grupami była istotna statystycznie, lecz nie przekraczała progu MCID. Tym samym należy przyjąć, że stosowanie



KAR prowadzi do efektów klinicznych zbliżonych do RYS. W tym miejscu należy jednak podnieść, że nie w każdym przypadku różnice w efektywności były różnicami określonymi jako MCID.

W zakresie analizy bezpieczeństwa w badaniu Németh 2017 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między KAR względem RYS w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z objawami pozapiramidowymi.

Wzięto pod uwagę, iż w analizie ekonomicznej wykazano, że stosowanie KAR względem RYS jest [redacted]. Oszacowana wartość ICUR [redacted] wynosi [redacted] i znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto także rekomendacje refundacyjne w innych krajach, które wskazują na szeroki zakres kryteriów refundacyjnych ocenianej technologii medycznej. W 4 z 5 dokumentów rekomendacji refundacyjnych pozytywnie zaopiniowano zastosowanie KAR. Jednak pomimo pozytywnych rekomendacji w dokumentach HAS 2019 i G-BA 2018 wskazano na umiarkowaną korzyść ze stosowania karpirazyny 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.

Reasumując, należy zwrócić uwagę na fakt, że terapia może stanowić alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych, na zakres wskazań rejestracyjnych, który jest szerszy niż wnioskowane wskazanie, ale też na dostępność innych terapii, które można zastosować w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie zbliżone efekty leczenia względem alternatywnych terapii, ewentualne finansowanie ocenianej technologii medycznej jest zasadne pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii, który zbliży koszt ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.

## Przedmiot wniosku

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

- Reagila, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337056, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Reagila, kapsułki twarde, 3 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337155, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Reagila, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 szt., kod EAN: 5909991337230, proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

## Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD:10 – F20) 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 doborem odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

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.

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 stworzona przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne klasyfikacja DSM-V (Diagnostyczny i Statystyczny Podręcznik Zaburzeń Psychiczych – Wydanie 5).

Do objawów negatywnych (ubytkowych) zalicza się natomiast stopień 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W ocenie wyboru komparatorów wzięto pod uwagę zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP 2019), w których karyprazyna 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, lurazydon, olanzapina, paliperydon, 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 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, jednak uznano je za niewystarczające. W badaniu Wróbel 2019, na które powołuje się wnioskodawca, potwierdza się stosowanie w ocenianym wskazaniu wielu różnych leków przeciwpsychotycznych, które tym samym mogą stanowić komparatory dla ocenianej interwencji. Szersze podejście do analizowanych komparatorów potwierdza również analiza HTA przeprowadzona przez Walijską agencję

(AWMSG 2020), w której oceniano produkt Reagila w populacji pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi. Jako technologie opcjonalne wskazano w niej: rysperydon, aripiprazol, olanzepinę, kwetiapinę i amisulpryd.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kariprazyna należy do grupy farmakoterapeutycznej „Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne”. Jej mechanizm działania nie jest dokładnie poznany. Działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z jednoczesnej częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D3, D2 i receptory serotoninowe 5-HT1A oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoninowe 5-HT2B, 5-HT2A oraz receptory histaminowe H1. Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT2C oraz adrenergicznych  $\alpha$ 1. Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych.

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

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

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną, w której porównywano stosowanie kariprazyny (KAR) względem rysperydonu (RYS) – publikacja Németh 2017. W analizie uwzględniono również publikację Fleischhacker 2019 oraz dokument EMA 2017, przedstawiające dodatkowe wyniki do powyższego badania. Dodatkowo w zakresie opracowań wtórnych, w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch przeglądów systematycznych – Krause 2018 oraz McDonagh 2017.

W badaniu Németh 2017 populację stanowili pełnoletni pacjenci ze schizofrenią zdiagnozowaną na podstawie kryteriów DSM-IV-TR (wszystkie podtypy schizofrenii dozwolone), których stan był stabilnych przez co najmniej 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz u których stwierdzono przewagę objawów negatywnych od co najmniej 6 miesięcy przed badaniem ( $N_{\text{MITT}} = 456$ ). Interwencją stanowiła kariprazyna (KAR,  $n_{\text{MITT}} = 227$ ), zaś komparatorem był rysperydon (RYS,  $n_{\text{MITT}} = 229$ ). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wynik w skali PANSS-FSNS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych, ang. *Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms*). W ramach drugorzędowych punktów końcowych ocenione zostały skale PSP, CGI, PANSS, CDSS, SAS oraz dotyczące bezpieczeństwa. Okres obserwacji wyniósł 2 tygodnie od zakończenia trwającego 26 tygodni leczenia (w tym 2 tygodnie ustalenia dawki i 24 tygodnie kontynuacji leczenia).

Skale i kwestionariusze zastosowane do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy to:

- Skala PANSS-FSNS: Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych;
- Skala PANSS-FSPS: Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych;
- Skala PSP (ang. *Personal and Social Performance Scale*);

- CGI-S (ang. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*): Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) składa się z 2 pozycji ocenianych przez badającego;
- CGI-I (ang. *Clinical Global Impression – Improvement*): Wynik w skali CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego) oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności;
- PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*);
- Skala Calgary (CDSS, ang. *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*) służy ocenie nasilenia objawów depresyjnych w schizofrenii;
- Skala oceny Simpsona i Angusa (Skala SAS, ang. *Simpson-Angus Scale*) to 10-elementowa skala stworzona w celu oceny poneuroleptycznych objawów pozapiramidowych;

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- LSM – ang. *least-squares mean*, średnia najmniejszych kwadratów;
- LSMD – ang. *least-squares means difference*, różnica średnich najmniejszych kwadratów;
- SMD – ang. *standardised mean difference*, standaryzowana różnica średnich;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego.

### Skuteczność

#### Németh 2017

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.

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. wyniku w skali PANSS-FSNS, zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą redukcję nasilenia objawów negatywnych choroby w 26. tygodnia leczenia względem wartości początkowej w grupie KAR względem grupy RYS (-8,90 vs -7,44 pkt, LSMD = -1,46; 95%CI: -2,39; -0,53; p = 0,0022). Istotną statystycznie wyższą zmianę wyniku grupie w grupie KAR vs RYS obserwowano od 14. tygodnia badania. 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.

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)).

Szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako  $\geq 30\%$  obniżenie wyniku względem wartości początkowych w skali PANSS-FSNS była o 74% wyższa w grupie KAR w porównaniu RYS (OR 1,74; 95%CI: 1,20; 2,54).

Wynik w skali PSP (Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego) – w 26. tygodniu okresu obserwacji raportowano istotnie statystycznie większą zmianę ogólnego wyniku w skali PSP w grupie stosującej KAR (14,30 pkt) niż w grupie RYS (9,66 pkt), LSMD = 4,63, 95%CI: 2,71; 6,56;  $p < 0,0001$ . Przyjmując, iż 10 punktowy wzrost wyniku w skali PSP ma znaczenie kliniczne, wyniki istotnie klinicznie raportowano w grupie KAR. 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 KAR w porównaniu do grupy RYS: 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; oraz 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.

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)): 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: istotna statystycznie poprawa ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych (LSMD=-1,48, 95%CI: -2,38; -0,57).

Przyjmując, iż najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-S oraz CGI-I uznaje się odpowiednio zmianę o 1 i 3 punkty, raportowana zmiany 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.

### *Bezpieczeństwo*

#### Németh 2017

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między KAR względem RYS w odniesieniu do częstości występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

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

Akatyzja stanowiła najczęściej raportowany TEAE (zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ang. *treatment emergent adverse event*) związany z objawami pozapiramidowymi (27/230, 12% w grupie KAR vs 21/230, 9% w grupie RYS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do występowania TEAE związanych z objawami pozapiramidowymi.

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupą KAR i RYS w zakresie zmiany wyników parametrów laboratoryjnych analizowanych w badaniu oraz w ocenie zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

## *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Reagila)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5-6 mg były: akatyzja (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.

### FDA

W zakresie działań niepożądanych jako najczęściej występujące ( $\geq 5\%$  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.

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).

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

### URPL

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

### *Ograniczenia*

Ocenę efektywności klinicznej kariprazyny 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 kryteriach włączenia publikacji do AKL wnioskodawcy jako komparatory wskazano rysperydon, olanzapinę i aripiprazol. Jednocześnie nie przedstawiono wyników dotyczących porównania efektywności klinicznej tych substancji z kariprazyną. Tym samym, jedyną technologią 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.

Brak porównania z innymi aktywnymi komparatorami stanowi poważne ograniczenie analizy. W tej sytuacji biorąc pod uwagę brak danych porównawczych z odpowiednimi komparatorami w populacji wnioskowanej, zasadnym wydaje się przedstawienie do celów poglądowych również porównania w szerszej populacji tj. populacji pacjentów ze schizofrenią. Dane porównujące interwencję wnioskowaną z właściwym komparatorem są kluczowym elementem do wiarygodnej oceny HTA.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 × 49 008 zł).*

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



W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w pięcioletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Ze względu na założenie o bezpłatnym dostępie do leków dla pacjentów nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- 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.

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

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

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ dla porównania KAR względem RYS wyniósł [redacted]

[redacted] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w perspektywie NFZ stosowanie produktu leczniczego Reagila w porównaniu do stosowania rysperydonu jest [redacted]

Progowa cena zbytu netto dla aktualnego progu opłacalności z perspektywy NFZ dla dawek 1,5 mg, 3 mg oraz 4,5 mg wynosi odpowiednio [redacted]

[redacted] Ceny wnioskowane to odpowiednio [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości [redacted]

Na podstawie przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że wnioskowana technologia [redacted]

#### Ograniczenia

W modelu ekonomicznym uwzględniono tylko jeden 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,

arypiprazolu 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 [REDAKTOWANE]. 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

W ramach analizy rozważono dwa scenariusze: (1) istniejący, w którym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w populacji docelowej analizy; (2) nowy, 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. [REDAKTOWANE]

### Ograniczenia

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.

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

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.

W analizie wrażliwości wartości skrajnych

W analizie scenariuszy w ramach analizy wrażliwości

#### *Obliczenia własne Agencji*

Ze względu na przedstawienie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy,

oraz w związku z brakiem przedstawienia w ramach analizy ekonomicznej porównania z amisulprydem, przedstawiono zestawienie kosztów 28-dniowej terapii wnioskowaną technologią i proponowanymi komparatorami. 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; aripiprazolu 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.

Opłata NFZ za 28 dni terapii (PLN):

- Olanzapina: 84,00
- Aripiprazol: 117,60
- Amilsupryd: 112,00

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

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

Brak uwag do programu lekowego.

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

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

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

## Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

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.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7 stycznia 2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1779.2019.2.KK, PLR.4600.1780.2019.3.KK, PLR.4600.1781.2019.2.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784

z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.
2. Raport nr OT.4330.1.2020 pn. „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”.