



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 75/2020 z dnia 19 października 2020 roku

w sprawie oceny leku Reagila (cariprazine) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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,*

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem [redacted] oraz ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego z grupy antypsychotycznych drugiej generacji.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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.

Wnioskodawca zaproponował wskazanie węższe niż zarejestrowane. Zdaniem wnioskodawcy, jest to uzasadnione faktem największej efektywności



kosztowej terapii w proponowanej subpopulacji oraz tym, że wskazana subpopulacja odnosi największą korzyść ze stosowania leku.

Dowody naukowe

Dostępne dowody na skuteczność kariprazyny we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z randomizowanego badania III fazy, w którym jej efektywność porównywano z efektywnością rysperydonu (publikacje Németh 2017, Fleischhacker 2019). W przypadku obu leków stwierdzono pozytywny efekt terapeutyczny, jednakże stosowanie kariprazyny wiązało się z wyższą średnią poprawą w skali PANSS-FSNS ($p=0.0022$), wyższą o 62% szansą wystąpienia odpowiedzi w skali PANSS-FSNS, zdefiniowanej jako $\geq 20\%$ obniżenie wyniku względem wartości początkowych, wyższą średnią poprawą w skali PSP ($p<0,0001$), wyższą o 84% szansą osiągnięcia >10 pkt. poprawy w skali PSP, większą poprawą w skali CGI-S ($p=0,0052$) oraz w skali CGI-I ($p<0,0001$); jak również istotną poprawą w podskali PANSS, dotyczącej objawów negatywnych. Brak istotnych różnic między grupami raportowano m.in. w odniesieniu do: częstości poprawy wyniku w skali CGI-S o ≥ 1 pkt (różnica uznawana za istotną klinicznie), nasilenia objawów depresyjnych ocenianych w skali CDSS oraz wyniku w skali SAS; ogólnego wyniku w skali PANSS, ogólnego wyniku w skali PANSS-FSPS dotyczącej objawów pozytywnych oraz ogólnego wyniku podskali PANSS dotyczącej oceny psychopatologicznej. W badaniu Nemeth 2017 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi kariprazynę lub rysperydon, w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w grupie kariprazyny należały: bezsenność (9,1% chorych), akatyżja (8,3% chorych), schizofrenia (6,5% chorych), ból głowy i niepokój (5,7% chorych).

Polskie rekomendacje kliniczne PTP 2019 wskazują na możliwość stosowania w leczeniu schizofrenii z objawami negatywnymi amisulprydu, aripiprazolu, kłozapiny, kwetiapiny, lurasydonu, olanzapiny, paliperidonu, rysperydonu, sertindolu, zyprazydonu. 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 do ich skuteczności w tej populacji są ograniczone i niespójne.

Problem ekonomiczny

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, z perspektywy NFZ,

, o którym mowa w ustawie o refundacji. Należy zwrócić uwagę, że

Analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie technologii będzie się wiązało

Należy zauważyć, że wielkość populacji uwzględniona w obliczeniach, wiąże się ze znaczną niepewnością ze względu, na fakt, że szacunki jej liczebności przedstawione przez ekspertów dosyć znacznie różniły się od siebie.

dotyczy leku w dawce 3 i 4,5 mg oraz

Podsumowując, ze względu na znaczącą niepewność oszacowań populacji, jak również ze względu na wyniki analizy wrażliwości szacującej prawdopodobieństwo opłacalności kariprazyny

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, dotyczących finansowania leku Reagila. Trzy dokumenty (HAS 2019, Zorginstituut Nederland 2018, G-BA 2018) dotyczyły ogólnego wskazania: schizofrenia u dorosłych, wytyczne SMC 2019 odnosiły się do II linii leczenia, natomiast wytyczne AWMSG 2020 oceniały II linię leczenia 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.

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. 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.

Główne argumenty decyzji

Kariprazyna jest lekiem proponowanym do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Wykazuje pewną przewagę nad risperidonem w aspekcie zwalczania objawów negatywnych, jednakże wnioskowanie oparte jest na pojedynczym badaniu klinicznym. Brak jest także danych, porównujących jej efektywność z innymi lekami wymienianymi w wytycznych klinicznych, jako opcję do rozważenia w przypadku schizofrenii z objawami negatywnymi. Analiza ekonomiczna wykazała [REDAKTOWANE], jednakże analiza wrażliwości wskazuje na niepewność tych oszacowań. W związku z tym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego leku z grupy leków antypsychotycznych drugiej generacji oraz [REDAKTOWANE]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4330.1.2020 „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”, data ukończenia: 9 października 2020 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie ekspertów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*

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

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