

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4330.1.2020
Tytuł:	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

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Magdalena Barańska

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

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

Czego dotyczy DKI⁴:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
.....

Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu
.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
Gedeon Richters Poltre
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

16.10.2020 Ube me nsk

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

16.10.2020 Ube me nsk

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3.1.2.3.; 3.4.2.	<p>Uwaga: „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.”</p> <p>Komentarz: Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Reagila (kariprazyna) w przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych nie obejmuje pełnego spektrum schizofrenii. Jest ono zawężone i obejmuje leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Należy zauważyć, iż jest to zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi). W wytycznych PTP kilkakrotnie podkreślono <u>korzystny wpływ KAR w odniesieniu do redukcji objawów negatywnych</u>. Ponadto wskazana populacja docelowa <u>odzwierciedla chorych uczestniczących w badaniu Nemeth 2017</u> (uwzględniając kryteria włączenia, wykluczenia i charakterystykę chorych w chwili rozpoczęcia badania).</p> <p><u>Co więcej eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT i wskazani w AWA także uważają, iż wskazanie refundacyjne dla KAR powinno obejmować chorych z objawami negatywnymi schizofrenii: „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”.</u> Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie psychiatrii, wskazał także, iż rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu obejmują „refundację kariprazyny dla leczenia nasilonych objawów negatywnych”. <u>Co ważne obaj ankietowani eksperci nie wskazali żadnych możliwych przypadków nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii.</u> Prof. Rybakowski wskazał wręcz: „ryzyko nadmiernego przepisywania kariprazyny uważam za niewielkie”.</p>
3.6; 4.1.1.; 12	<p>Uwaga: „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 aripiprazolu stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w analizach HTA przedłożonych przez wnioskodawcę.”</p> <p>Komentarz: W rozdziale 3.4.1. AWA analitycy Agencji wskazali iż „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, paliperidon, rysperydon, sertindol, zyprazydon. <u>W</u></p>

	<p><u>rekomendacjach podkreślono, iż żadna z powyższych substancji nie została przebadana w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. (...) Wytoczne 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.</u></p> <p><u>Fakt, iż dostępne obecnie leki przeciwpsychotyczne nie zostały przebadane w populacji z przeważającymi objawami negatywnymi, a naukowe dowody odnośnie ich skuteczności w tej populacji są ograniczone i niespójne jest bardzo ważny w kontekście rozpatrywanej populacji docelowej dla kariprazyny, a został on pominięty w komentarzu Agencji na stronie 23 AWA. Wnioskowana populacja docelowa dla KAR, zgodnie z zaleceniami PTP i opiniami ekspertów wskazanymi w AWA obejmuje jedynie chorych z przeważającymi objawami negatywnymi schizofrenii. Co więcej według opinii 1 z ekspertów klinicznych wskazanej w AWA problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych (w tym amisulprydu) jest „niezadowalająca skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych”.</u></p> <p><u>Dlatego też przy wyborze komparatorów dla KAR odniesiono się do wyników badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była m.in. analiza terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Co ważne celem badania epidemiologicznego było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy psychiatrów — wszystkie dane zbierane podczas badania oparte są na dokumentacji medycznej chorych.</u></p> <p><u>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), aripiprazol (32% chorych) i rysperydon (17% chorych). Komparatory wskazane w ramach Analizy klinicznej dla kariprazyny w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi to najczęściej stosowane opcje terapeutyczne w praktyce klinicznej i amisulpryd do opcji najczęściej stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu nie należy.</u></p>
4.1.2.	<p>Uwaga: <i>„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”</i></p> <p>Komentarz: Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań pierwotnych i opracowań wtórnych w następujących medycznych bazach danych: Medline, Embase, Cochrane Library w dniu 12.09.2019 r. <u>Informacje zawarte w Analizie klinicznej i Analizie problemu decyzyjnego są aktualne na dzień złożenia wniosku.</u></p>
4.1.4.	<p>Uwaga: <i>„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”</i></p> <p>Komentarz: Należy zauważyć iż raport oceniający EMA powstał w roku 2017, tymczasem dane zaprezentowane w analizie Wnioskodawcy obejmują nie tylko randomizowane, podwójnie zaślepione badanie <i>Németh 2017</i>, ale także publikację <i>Fleischhacker 2019</i>. Publikacja ta miała na celu dalszą ocenę poprawy w zakresie objawów negatywnych po zastosowaniu kariprazyny na podstawie zmiany w poszczególnych pozycjach podskali PANSS i czynników pochodnych PANSS za pomocą analiz <i>post-hoc</i> (korzystając z danych z prospektywnego badania objawów negatywnych <i>Németh 2017</i>). Różnice dotyczące większości indywidualnych pozycji i wszystkich czynników związanych z objawami negatywnymi, objawami poznawczymi i funkcjonowaniem</p>

	<p>społecznym były statystycznie istotne na korzyść kariprazyny w porównaniu z rysperydonem. Nie zaobserwowano istotnych różnic w pomiarach pseudo-swoistości (tj. objawów pozytywnych, depresji), które sugerowałyby, że złagodzenie objawów negatywnych było spowodowane zmianami w innych domenach objawów, potwierdzając rzeczywisty efekt leczenia kariprazyną w złagodzeniu objawów <u>negatywnych</u>.</p>
<p>4.1.4.; 4.3, 13; Rozdział 5.3., Tabela 28., str. 55; Rozdział 6.2.2., str. 67</p>	<p>Uwagi: <i>„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. (...) 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”</i> <i>„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.”</i> <i>„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. Dodatkowo w badaniu ankietowym Wróbel 2019, rysperydon stanowi trzecią najczęściej stosowaną technologię w analizowanym wskazaniu za olanzapiną i aripiprazolem, co może sugerować ich wyższą skuteczność w leczeniu pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi.”</i></p> <p>Komentarz: W AKL Wnioskodawcy podjęto próbę porównania efektywności klinicznej kariprazyny względem wszystkich wskazanych w AKL komparatorów (poszukiwano badań pierwotnych porównujących KAR względem każdego z komparatorów). W wyniku przeglądu odnaleziono tylko 1 badanie kliniczne, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności kariprazyny (KAR) względem rysperydonu w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Nie odnaleziono badań dla pozostałych komparatorów dlatego też nie było możliwe przedstawienie w ramach AKL porównawczej oceny KAR względem pozostałych wskazanych komparatorów. <u>Komparatory te nie zostały jednak pomięte – wyszukiwanie badań porównujących bezpośrednio interwencję i komparator prowadzono w medycznych bazach danych dla wszystkich komparatorów wskazanych w analizie, czyli także dla olanzapiny i aripiprazolu.</u></p> <p>W opinii analityków Agencji nie przedstawiono danych pozwalających wnioskować, iż wyniki uzyskane w grupie rysperydonu są reprezentatywne dla innych leków stosowanych w ocenianej populacji. Jednocześnie analitycy AOTMiT w ramach AWA kilkakrotnie podkreślają iż <u>„brak jest badań dotyczących porównań innych leków przeciwpsychotycznych u tak wyodrębnionej populacji (pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi)”</u>.</p> <p>W ramach AWA wskazano iż poważnym ograniczeniem analizy jest brak porównania z aktywnymi komparatorami. Tymczasem w AKL Wnioskodawcy przedstawiono dane dla porównania KAR z aktywnym komparatorem to jest RYS, na podstawie danych wysokiej jakości (RCT, podwójnie zaślepienie, porównanie bezpośrednie). <u>Rysperydon jest jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych (i podobnie jak pozostałe leki wskazane jako komparatory jest zalecany przez wytyczne PTP 2019 do stosowania u chorych</u></p>

	<p>wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych). Twierdzenie, iż skoro ryperydon stanowi trzecią najczęściej stosowaną technologię w analizowanym wskazaniu, za olanzapiną i aripiprazolem, miałyby sugerować ich wyższą skuteczność w leczeniu pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi, jest całkowicie niewłaściwe. Brak jest podstaw do wnioskowania na temat skuteczności leku na podstawie udziału w runku. Takie pozycjonowanie olanzapiny i aripiprazolu wynika prawdopodobnie z ich powszechnego zastosowania w leczeniu objawów pozytywnych schizofrenii.</p> <p>Jednocześnie ponownie podkreślamy, iż zestawienie wyników dla kariprazyny z wynikami dla pozostałych komparatorów w populacji szerszej niż wnioskowana, <u>uniemożliwiałoby wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem tych komparatorów we wnioskowanej populacji docelowej.</u> 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. Na problemy z wiarygodnością takiego zestawienia wskazują m.in. autorzy rekomendacji SMC dla kariprazyny czy autorzy przeglądu <i>Krasue 2018</i>, do którego to odnoszą się w ramach AWA analitycy Agencji: <i>dla niewielu leków antypsychotycznych przeprowadzono badania w populacji chorych z dobrze scharakteryzowanymi objawami negatywnymi. W większości przypadków dane dla tej populacji uzyskano na podstawie analiz post-hoc z większych badań, które nie zostały zaprojektowane w celu oceny chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.</i></p> <p>W przypadku rozpatrywanej populacji docelowej bardzo ważna jest także wiarygodna ocena, czy wpływ leku na poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii jest niezależny od wpływu leku na inne objawy (tj. pozytywne, depresyjne czy pozapiramidowe), które pośrednio wpływają na objawy negatywne. Tym samym wykonywanie porównań dla populacji o różnych charakterystykach jest całkowicie nieuzasadnione i należałoby je uznać za błędne.</p> <p>Kwestia dotycząca możliwych porównań między lekami przeciwpsychotycznymi II generacji i wiarygodności oceny w odniesieniu do wpływu tych leków w zakresie objawów negatywnych została poruszona w ramach publikacji Szulc 2020 [Szulc A., Leki przeciwpsychotyczne II generacji w terapii objawów negatywnych schizofrenii, <i>Psychiatria</i> 2020;17(3):134-144]. Do wyników tego opracowania odniesiono się w ramach <i>Odpowiedzi na minimalne wymagania</i>. Kwestia ta została jednak całkowicie pominięta przez analityków Agencji w ramach AWA. W Opracowaniu tym wskazano iż „<i>Piśmiennictwo dotyczące oceny skuteczności różnych leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu objawów negatywnych jest niejednorodny, a ocena objawów negatywnych, oparta na różnych metodologiach, dotyczy przede wszystkim różnorodnych grup pacjentów, którzy najprawdopodobniej w zróżnicowany sposób reagują na badane leki, w zależności od tego, czy wykazują znaczące, przeważające lub też przeważające i przetrwałe objawy negatywne. Dodatkowo zdecydowana większość badań dotyczy ogólnej populacji chorych na schizofrenię, wśród których oceniano między innymi nasilenie objawów negatywnych. W związku z tym ocena tych badań i ich porównanie między sobą jest praktycznie niemożliwe</i>”.</p>
<p>Rozdział 5.3., Tabela 28., Str. 55/56</p>	<p>Uwaga: (...) Z powyższego wynika, iż wnioskodawca w analizie głównej nie dokonał porównania z właściwymi komparatorami, najczęściej stosowanymi przez pacjentów: olanzapiną i aripiprazolem, a także amisulprydem, którego wskazanie zarejestrowane obejmuje leczenie ostrej i przewlekłej schizofrenii z objawami pozytywnymi (...) i (lub) objawami negatywnymi (...).</p> <p>Komentarz:</p>

	<p>Analizę ekonomiczną wykonano porównując się z właściwym komparatorem, tj. z rysperydonem, który stanowi aktualną praktykę kliniczną w leczeniu chorych w populacji docelowej.</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 57 oraz Rozdział 5.3.4., str. 60</p>	<p>Uwaga: <i>(...) dane dotyczące rysperydonu zostały wykorzystane jako reprezentatywne dla olanzapiny i aripiprazolu – komparatorów dodatkowych przedstawionych w analizie wrażliwości. 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.</i></p> <p>Uwaga: <i>Ze względu na przedstawienie w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości obarczonego znaczną niepewnością porównania z olanzapiną i aripiprazolem 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.</i></p> <p>Komentarz: Zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. analizę polegającą na porównaniu jedynie kosztów terapii przeprowadza się w sytuacji, gdy istnieją dowody naukowe potwierdzające równorzędność efektu terapeutycznego porównywanych technologii. Kariprazyna jest lekiem o udowodnionej przewadze nad jednym z najczęściej stosowanych leków w praktyce klinicznej w analizowanej populacji chorych, tj. nad rysperydonem. Ponadto kariprazyna jest jedyną technologią o udowodnionej skuteczności w grupie chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Na tej podstawie należy uznać, iż wykazany dodatkowy efekt terapeutyczny dla leku kariprazyna w porównaniu z rysperydonem można ekstrapolować również na porównanie z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, takimi jak olanzapina i aripiprazol. Potwierdza to również opinia eksperta klinicznego, prof. Marka Jaremy, który wskazał, że aktualnie stosowane leczenie lekami przeciwpsychotycznymi II generacji nie jest skuteczne. Wnioskodawca zdecydował więc o przedstawieniu wyników analizy użyteczności kosztów kariprazyny w porównaniu z olanzapiną i aripiprazolem. Wykonane obliczenia własne Agencji nie mają zatem uzasadnienia w świetle istniejących dowodów klinicznych, opinii ekspertów klinicznych oraz wytycznych, dodatkowo prezentując nieprawdziwą informację na temat opłacalności kosztowej wnioskowanego leku. Analitycy Agencji wskazują, iż w sytuacji braku dowodów świadczących o różnicach w efektywności klinicznej pomiędzy analizowanymi technologiami wytyczne HTA zalecają przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji, a więc analizy polegającej nie tylko na zestawieniu kosztów ale także konsekwencji/wyników zdrowotnych. Wykonane obliczenia własne stoją więc w sprzeczności z tym podejściem.</p>
<p>Rozdział 5.3.1., str. 57</p>	<p>Uwaga: <i>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.</i></p> <p>Komentarz: Pełny opis metodyki, wraz z otrzymanymi macierzami prawdopodobieństwa przejść między stanami Mohr-Lenerta na podstawie badania RGH-188-005, zostały zamieszczone w publikacji <i>Németh 2017b</i>⁶ Autorzy publikacji wskazują, iż wszystkie niezbędne założenia miały charakter konserwatywny oraz dokonano walidacji poprzez wykonanie obszernej analizy wrażliwości otrzymanych wyników.</p>

⁶ 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

	Wyodrębnione macierze prawdopodobieństwa pozostają w zgodzie z wynikami badania RGH-188-005.
Rozdział 5.3.2., str. 57/58	<p>Uwaga: <i>Model uwzględnia 8 stanów zdrowia (plus zgon) uwzględniających ciężkość i dominację objawów negatywnych, pozytywnych i poznawczych. Dane dotyczące przejść między 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. [...] Tym samym należy zwrócić uwagę na niekonsekwentne podejście wnioskodawcy do powyższego aspektu.</i></p> <p>Komentarz: Wnioskodawca w analizie wrażliwości przyjął scenariusz uwzględniający tylko macierze prawdopodobieństw określone na podstawie badania (bez uzupełnień przez ekspertów klinicznych). Wynik analizy wrażliwości wskazuje na ok. 8% spadek wartości ICUR, zatem przyjęte w analizie podstawowej rozwiązanie ma charakter konserwatywny.</p>
Rozdział 5.3.2., str. 58	<p>Uwaga: <i>Dane dotyczące wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (w tym dane dotyczące częstości hospitalizacji) zostało 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.</i></p> <p>Komentarz: Scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający dane na temat częstości hospitalizacji oszacowane na podstawie danych uzyskanych od autorów publikacji Wróbel 2019 prowadzi do spadku wartości ICUR o ok. 4%. Przyjęte zatem w analizie podstawowej rozwiązanie ma charakter konserwatywny.</p>
Rozdział 5.3.2., str. 58 oraz Rozdział 5.3.2., str. 59	<p>Uwaga: <i>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.</i></p> <p>Uwaga: <i>Odsetki pacjentów przechodzących do kolejnej linii leczenia 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.</i></p> <p>Komentarz: W analizie uwzględniono dyskontynuację leczenia również z innych przyczyn niż występowanie zdarzeń niepożądanych (m.in. z powodu decyzji chorego). Występowanie różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie musi prowadzić zatem do występowania porównywalnej różnicy w częstości dyskontynuacji. Ponadto przyjęcie jednakowych odsetków dyskontynuacji dla ramienia kariprazyny jest założeniem konserwatywnym. Odsetek rezygnacji z leczenia wśród pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi w praktyce klinicznej może się różnić do odsetka rezygnacji z leczenia w ogólnej populacji pacjentów ze schizofrenią, niemniej przyjęcie rozwiązania, w którym wpływ dyskontynuacji jest porównywalny dla obu rozpatrywanych interwencji znacznie zmniejsza jego wpływ na ostateczny wynik analizy.</p>

<p>Rozdział 6.2.1, Tabela 33., str. 66</p>	<p>Uwaga: <i>W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, iż produkty Reagila przejmą 100% rynku leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Założenie to nie jest pewne. 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 ich stosowania w praktyce klinicznej, co potwierdza przeprowadzone w ramach publikacji Wróbel 2019 badanie (...).</i></p> <p>Komentarz: Przyjęte założenie o pełnym nasyceniu rynku w II roku refundacji wskazuje na maksymalne możliwe obciążenie płatnika wskutek rozpoczęcia finansowania kariprazyny. Ponadto należy ponownie podkreślić, iż dla analizowanej populacji docelowej w Polsce nie jest finansowana terapia o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych, polskie wytyczne PTP zalecają stosowanie kariprazyny w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, podkreślając przy tym jej przewagę nad innymi lekami II generacji. Technologia wnioskowana powinna zatem szybko osiągnąć znaczącą i ugruntowaną pozycję na rynku oraz stanowić podstawową opcję terapeutyczną w leczeniu chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.</p>
<p>Rozdział 6.2.1, Tabela 33., str. 66</p>	<p>Uwaga: <i>W obliczeniach scenariusza podstawowego AWB jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto: olanzapinę, aripiprazol/olanzapinę, aripiprazol, rysperydon, klozapinę, kwetiapinę, lewomepromazynę, amisulpryd/kwetiapinę, flupentyksol, haloperydol i jako inne suprid. Natomiast w AKL i AE jako komparator przyjęto jedynie rysperydon.</i></p> <p>Komentarz: W analizie wpływu na budżet istnieje potrzeba uwzględnienia pełnej struktury rynku, tak aby móc określić realne obciążenie płatnika związane z finansowaniem wnioskowanej technologii. W badaniu Wróbel 2019 wykazano, że w sytuacji braku finansowania leku o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu stosowane są różne leki przeciwpsychotyczne II generacji, co dodatkowo potwierdził w swojej opinii prof. Marek Jarema, Brak uwzględnienia wszystkich refundowanych i jednocześnie stosowanych obecnie terapii mógłby prowadzić do sytuacji, w której wpływ na budżet płatnika związany z refundacją nowej technologii byłby przeszacowany poprzez znaczne zaniżenie wydatków w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z wytycznymi HTA zgodność komparatorów pomiędzy AWB a AKL i AE nie jest wymagana.</p>
<p>Rozdział 6.2.2., str. 67</p>	<p>Uwaga: <i>Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji (badanie ankietowe) jak i poczynione założenia wykorzystane w celu oszacowania populacji w poszczególnych wariantach analizy (oparcie oszacowań o wykorzystanie rysperydonu w populacji wnioskowanej).</i></p> <p>Komentarz: Z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia populacji docelowej na podstawie danych NFZ badanie ankietowe stanowi źródło liczebności populacji o najwyższej wiarygodności. Z kolei wykorzystanie danych NFZ dotyczących refundacji rysperydonu w wariantcie maksymalnym szacowania populacji docelowej opiera się na założeniu, iż lek ten w kolejnych latach mógłby zastosować podobny odsetek chorych z populacji docelowej jak w sytuacji obecnej, określonej w publikacji Wróbel 2019. Takie założenie nie stanowi znaczącego ograniczenia AWB.</p>
<p>Rozdział 6.2.2., str. 68</p>	<p>Uwaga: <i>Zdaniem analityków Agencji znaczne ograniczenie wskazania refundacyjnego względem wskazania zarejestrowanego w ramach refundacji aptecznej, przy braku</i></p>

	<p><i>narzędzi kontroli wskazań, w jakich został przypisany lek przez NFZ, rodzi ryzyko, iż karyprazyna będzie stosowana również w populacji szerszej niż wskazana we wniosku np.: w populacji ze schizofrenią lub objawami negatywnymi wtórnymi czy mieszanymi.</i></p> <p>Komentarz: Na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego określono, iż wyłącznie wtórne objawy negatywne ma jedynie 5% pacjentów. Trudno zatem przypuszczać, aby błędna diagnostyka lekarza wpłynęła na znaczne zwiększenie populacji docelowej. Należy zwrócić uwagę, iż wariant maksymalny szacowania populacji w Analizie Wpływu na Budżet, bazujący na danych refundacyjnych dla rysperydonu, jest o ok. 4,5% większy od wariantu minimalnego, określającego populację dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, zaczerpniętą wprost z badania epidemiologiczno-społecznego. Potwierdzają to dane literaturowe wskazujące, że staranna diagnoza pacjenta, analiza dotychczas stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego i towarzyszącego, jego sytuacji społecznej, a także ewentualnie współwystępujących zaburzeń typu depresja czy stany lękowe, pozwala właściwie zdiagnozować pierwotne objawy negatywne, zanalizować ich charakter, na ile są znaczące lub przeważające (i przetrwałe) i zastosować odpowiednio dobrane leczenie⁷. Ponadto kwalifikacja do leczenia chorego ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi odbywa się z wykorzystaniem Kwestionariusza do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych opublikowanym na stronie Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, który stanowi podstawowe narzędzie diagnostyczne determinujące postępowanie farmakoterapeutyczne u chorych we wnioskowanej populacji.</p>
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁸

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

⁷ Szulc A., Leki przeciwpsychotyczne II generacji w terapii objawów negatywnych schizofrenii, *Psychiatria* 2020;17(3):134-144

⁸ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.