



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

# **Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

1	<b>SPIS TREŚCI</b> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
1	<b>Spis treści</b> .....	2
2	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	3
3	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	4
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	5
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	5
3.7	PODSUMOWANIE .....	6
4	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	7
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	7
4.2	Dodatkowe informacje.....	8
5	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	8
5.1	Opis stanu klinicznego .....	8
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	8
5.3	Technologie alternatywne .....	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA .....	10
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	10
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	11
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	11
6.	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	12
7.	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	12
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	14
8.	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	14
9.	<b>SZACOWANIE LYG</b> .....	19
10.	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	19
11.	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	21
12.	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	22
13.	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	23

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<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 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## 3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych.

### 3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Schizofrenia (ICD-10: F20) jest zaburzeniem psychicznym trwającym całe życie. Podstawowe objawy dzielą się na 3 domeny: objawy pozytywne, takie jak urojenia i halucynacje, objawy negatywne, takie jak brak motywacji do działania i wycofanie społeczne oraz objawy poznawcze, takie jak zaburzenia koncentracji/uwagi i pamięci.

Schizofrenia zazwyczaj rozpoczyna się w późnym okresie dojrzewania lub we wczesnej dorosłości. Ryzyko zachorowania na schizofrenię w ciągu całego życia wynosi około 1% na całym świecie. Występuje ona w równym stopniu u mężczyzn i kobiet, i dotyczy ponad 21 milionów ludzi na całym świecie. Roczna zapadalność na schizofrenię u dorosłych mieści się w dość wąskim przedziale od 0,1 do 0,4 na 1000 osób (WHO).

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 231,9 (168,3 - 294,1);
  - Kobiety: 223,1 (281,9 - 161,2);
  - Mężczyźni: 241,4 (306,8 - 175,0).

### 3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 219 180 pacjentów, 3 132–12 525 nowych zachorowań rocznie.

### 3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu RGH-MD-04 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 3,0 mg i 6,0 mg, dla każdej dawki uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Jedno z ramion otrzymywało aripiprazol 10,0 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono formalnych porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem.

W badaniu RGH-MD-05 kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych/dostosowanych dawek kariprazyny wynoszących 3,0–6,0 mg i 6,0–9,0 mg, w obu grupach dawkowania kariprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo.

W badaniu RGH-MD-16 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg, dla każdej dawki uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Jedno z ramion otrzymywało rysperydon 4,0 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono formalnych porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem.

W badaniu RGH-MD-06 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w dawkach wynoszących 3,0 mg, 6,0 mg lub 9 mg, pod koniec fazy podwójnie ślepej próby (double blind-phase) nawrót objawów schizofrenii wystąpił u 24,8% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 47,5% pacjentów przyjmujących placebo. Czas do nawrotu choroby (224 vs 92 dni – na podstawie 25. percetyla) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie placebo.

W badaniu RGH-188-05 z aktywnym komparatorem (rysperydon, dawka docelowa 4 mg) z zastosowaniem kariprazyny w docelowej dawce 4,5 mg, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść kariprazyny względem rysperydonu zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego parametru skuteczności.

---

### 3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Skuteczność kariprazyny w leczeniu ostrej schizofrenii badano podczas dwóch krótkoterminowych badań III fazy (RGH-MD-04, RGH-MD-05), jednego krótkoterminowego badania fazy IIb (RGH-MD-16) oraz jednego długoterminowego badania III fazy (RGH-MD-06), wieloośrodkowych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo.

Dodatkowo badano skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi podczas trwającego 26 tygodni wieloośrodkowego badania fazy IIIb, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą (RGH-188-005).

We wszystkich badaniach ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

EPAR: W badaniach pacjenci mogli stosować dodatkowe substancje. Dozwolone leki doraźne były takie same, a dozwolone leki towarzyszące były podobne w krótko- i długoterminowych badaniach; przedstawiono jednak wyjaśnienia i dyskusję na temat ich stosowania. Wnioskodawca w odpowiedni sposób omówił znaczenie benzodiazepin w kontroli objawów i stosowania benzodiazepin w różnych ramionach leczenia. Wyjaśnił również stosowanie określonych leków przeciwpsychotycznych lub innych zabronionych leków psychotropowych w długoterminowych badaniach skuteczności. W trakcie badań często zgłaszano przypadki nadużywania substancji. Jednak badania moczu na obecność narkotyków i stężenia alkoholu we krwi nie były wykonywane zbyt często, a nadużywanie mogło mieć miejsce podczas prowadzonych prób klinicznych i pozostać niezauważone, co mogło wpłynąć na późniejsze wyniki. Wnioskodawca omówił uzasadnienie harmonogramu badań i nawet jeśli większa liczba pacjentów mogła spożywać alkohol lub zażywać nielegalne substancje w trakcie prób klinicznych, co skutkowało większą liczbą rezygnacji lub niedokładnymi ocenami, to jest jednak mało prawdopodobne, aby wpłynęło to na wyniki.

W badaniach krótkoterminowych, pomimo że osiągnięto istotność statystyczną zarówno w pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktach końcowych, skuteczność obrazuje liczbowo niewielka poprawa, w zależności od badania i dawki. Poprawa była większa w przypadku stosowania rysperydonu jako aktywnego komparatora i podobna w przypadku stosowania arypiprazolu w minimalnej skutecznej dawce. Skuteczność przy długotrwałym stosowaniu została również potwierdzona w randomizowanym badaniu RGH-MD-06.

### 3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii oceniano głównie w krótkoterminowych badaniach. W czterech z pięciu badań kariprazyna była porównana do placebo, tylko w jednym badaniu porównano ją z aktywnym komparatorem (rysperydonem).

W EPAR jako ograniczenie wyników badania RGH-188-005 wskazano brak spójnych danych pozwalających ocenić jakie różnice w raportowanych wynikach dotyczących kontroli objawów negatywnych są uznawane za klinicznie istotne. Tym samym, interpretacja wyników uzyskanych w badaniu w zakresie ich znaczenia klinicznego cechuje się niepewnością.

EPAR: W badaniach pacjenci mogli stosować dodatkowe substancje. Dozwolone leki doraźne były takie same, a dozwolone leki towarzyszące były podobne w krótko- i długoterminowych badaniach; przedstawiono jednak wyjaśnienia i dyskusję na temat ich stosowania. Wnioskodawca w odpowiedni sposób omówił znaczenie benzodiazepin w kontroli objawów i stosowania benzodiazepin w różnych ramionach leczenia. Wyjaśnił również stosowanie określonych leków przeciwpsychotycznych lub innych zabronionych leków psychotropowych w długoterminowych badaniach skuteczności. W trakcie badań często zgłaszano przypadki nadużywania substancji. Jednak badania moczu na obecność narkotyków i stężenia alkoholu we krwi nie były wykonywane zbyt często, a nadużywanie mogło mieć miejsce podczas prowadzonych prób klinicznych i pozostać niezauważone, co mogło wpłynąć na późniejsze wyniki. Wnioskodawca omówił uzasadnienie harmonogramu badań i nawet jeśli większa liczba pacjentów mogła spożywać alkohol lub zażywać nielegalne substancje w trakcie prób klinicznych, co skutkowało większą liczbą rezygnacji lub niedokładnymi ocenami, to jest jednak mało prawdopodobne, aby wpłynęło to na wyniki.

W badaniach krótkoterminowych, pomimo że osiągnięto istotność statystyczną zarówno w pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktach końcowych, skuteczność obrazuje liczbowo niewielka poprawa, w zależności od badania i dawki. Poprawa była większa w przypadku stosowania rysperydonu jako aktywnego komparatora i podobna w przypadku stosowania arypiprazolu w minimalnej skutecznej dawce.

---

### 3.7 PODSUMOWANIE

Lek Reagila został dopuszczony do obrotu dnia 13.07.2017 r. i nie jest finansowany w Polsce. Nie spełnia kryteriów selekcji TLI, był przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Skuteczność kariprazyny w leczeniu ostrej schizofrenii badano podczas dwóch krótkoterminowych badań III fazy (RGH-MD-04, RGH-MD-05), jednego krótkoterminowego badania fazy IIb (RGH-MD-16) oraz jednego długoterminowego badania III fazy (RGH-MD-06), wielośrodkowych, randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Dodatkowo badano skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi podczas trwającego 26 tygodni wielośrodkowego badania fazy IIIb, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą (RGH-188-005).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach RGH-MD-04, RGH-MD-05, RGH-MD-16 dotyczył zmiany całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącego ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu. W badaniu RGH-MD-06 pierwszorzędowym punktem końcowym był czas od punktu początkowego do pierwszego nawrotu objawów podczas fazy podwójnie ślepej próby. W badaniu RGH-188-005 pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył zmiany wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms, PANSS-FSNS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu, natomiast drugorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance, PSP) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu. We wszystkich badaniach dla wszystkich punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść kariprazyny.

Badania RGH-MD-04, RGH-MD-05, RGH-MD-16: dla każdej dawki kariprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do zmiany całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i zmiany wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącego ciężkości objawów (CGI-S) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy) w porównaniu do placebo.

Badanie RGH-MD-06: pod koniec fazy podwójnie ślepej próby (double blind-phase) czas do pierwszego nawrotu objawów choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie placebo.

Badanie RGH-188-05: zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść kariprazyny względem ryperydonu zarówno w odniesieniu do zmiany wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i do zmiany całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (PSP) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Reagila
<b>Substancja czynna</b>	kariprazyna
<b>Kod ATC</b>	N05AX15
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2017-07-13
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Gedeon Richter Plc.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	kapsułki twarde
<b>Droga podania</b>	doustnie
<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.
<b>Schemat leczenia</b>	Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę:  Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.  Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny:  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>Czas leczenia</b>	terapia ciągła
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Produkt leczniczy Reagila należy stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.  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.
<b>Badania diagnostyczne</b>	Jak niżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	Brak danych

<b>Badania przy monitorowaniu</b>	ChPL: monitorowanie pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie przez kilka pierwszych tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania.
-----------------------------------	---

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Reagila]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: F20

Obszar terapeutyczny: Zaburzenia psychiczne

Opis problemu zdrowotnego:

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym trwającym całe życie. Podstawowe objawy dzielą się na 3 domeny: objawy pozytywne, takie jak urojenia i halucynacje, objawy negatywne, takie jak brak motywacji do działania i wycofanie społeczne oraz objawy poznawcze, takie jak zaburzenia koncentracji/uwagi i pamięci.

Schizofrenia zazwyczaj rozpoczyna się w późnym okresie dojrzewania lub we wczesnej dorosłości. Ryzyko zachorowania na schizofrenię w ciągu całego życia wynosi około 1% na całym świecie. Występuje ona w równym stopniu u mężczyzn i kobiet, i dotyka ponad 21 milionów ludzi na całym świecie. Roczna zapadalność na schizofrenię u dorosłych mieści się w dość wąskim przedziale od 0,1 do 0,4 na 1000 osób (WHO).

### 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

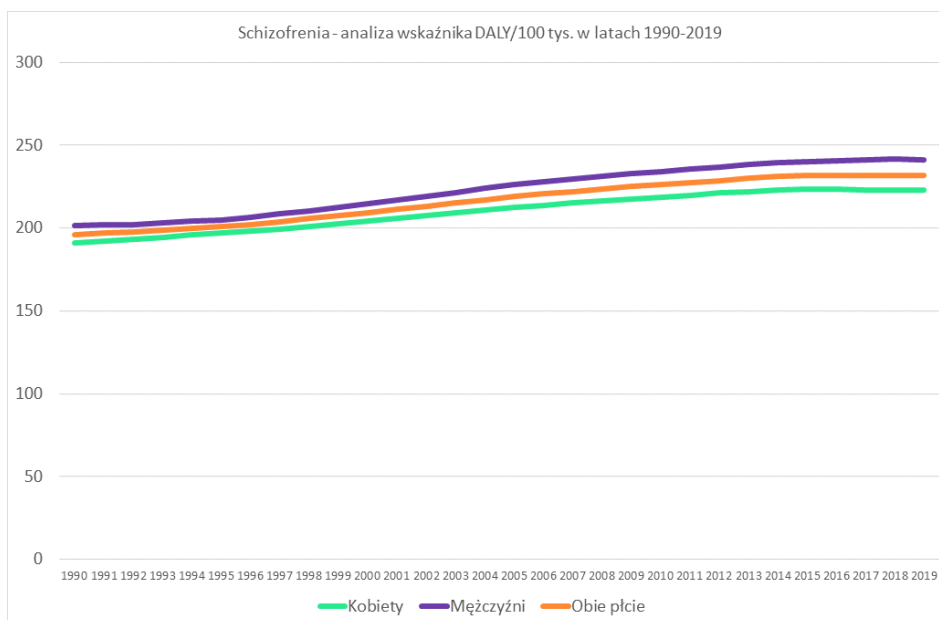
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Reagila stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Schizofrenia klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii F20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:



- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 231,9 (168,3 - 294,1);
  - Kobiety: 223,1 (281,9 - 161,2);
  - Mężczyźni: 241,4 (306,8 - 175,0).

Wykres trendu dla DALY i YLL:



**Tabela 3 Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Schizofrenia	Schizofrenia, stan ostry	pacjent słyszy i widzi nieistniejące rzeczy, boi się, jest zdezorientowany, a czasem agresywny; ma duże trudności z komunikacją i wykonywaniem codziennych czynności, a czasami myśli o okaleczeniu lub zabiciu się.	0.778 (0.606-0.9)
Schizofrenia	Schizofrenia, stan rezydualny	pacjent słyszy i widzi nieistniejące rzeczy oraz ma problemy z komunikacją; może mieć problemy z pamięcią, ma trudności z wykonywaniem codziennych czynności i myśli o okaleczeniu się.	0.588 (0.411-0.754)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

**Tabela 4 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Schizofrenia**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)	0,0 (0,0 - 0,0)
DALY	44 222,7 (55 890,5 - 31 968,4)	44 915,6 (57 085,3 - 32 571,4)	89 138,3 (64 686,7 - 113 034,9)

[<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględni informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

1. Leki przeciwpsychotyczne [drugiej generacji (atypowe) (SGA)]

2. Interwencje psychospołeczne.

Uwagi EPAR: klozapina, amisulpryd, olanzapina i risperidon wykazały niewielką skuteczność.

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (atypowe) (SGA):

amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, lurasidon, olanzapina, paliperidon, risperidon, sertindol, ziprazidon (PTP 2019).

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Zidentyfikowano dwie wytyczne (PTP 2019 oraz EPA 2019). Wytyczne wskazują na stosowanie analizowanej interwencji w leczeniu schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi natomiast amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, klozapina, lurasidon, olanzapina, paliperidon, isperidon, sertindol, ziprazidon stosowane są w leczeniu pełnego spektrum objawów negatywnych schizofrenii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b> <b>Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	<p>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne 2019, Polska Szulc_PsychiatrPolOnlineFirstNr129.pdf (psychiatriapolska.pl)</p> <p>Zalecania dotyczące farmakoterapii w przypadku schizofrenii z objawami negatywnymi. W przypadku pełnego spektrum objawów negatywnych zalecane jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Amisulpryd dawka początkowa: 400–800 mg/dobę dawka docelowa: 400–800 mg/dobę dawka maksymalna: do 800 mg/dobę</li><li>- Aripiprazol dawka początkowa: doustnie 10–15 mg/dobę lub domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: 400 mg/miesiąc, lub roztwór domięśniowo do pojedynczego wstrzyknięcia –9,75 mg. Dawka docelowa: doustnie 15–30 mg/dobę lub domięśniowo 400 mg/miesiąc lub roztwór domięśniowo 5,25–5 mg podana jako pojedyncze wstrzyknięcie (podawać należy nie więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu każdych 24 godzin). Dawka maksymalna: doustnie 30 mg/dobę, domięśniowo 400 mg/miesiąc lub roztwór domięśniowo do pojedynczego podania 30 mg (podawać należy nie więcej niż trzy wstrzyknięcia w ciągu każdych 24 godzin).</li><li>- Kwetiapina dawka początkowa: 50 mg/dobę dawka docelowa: 300–450 mg/dobę dawka maksymalna: do 750 mg/dobę</li><li>- Klozapina dawka początkowa: 12,5–25 mg/dobę (1 doba), 25–50 mg (2 doba), 50–100 mg (co tydzień do uzyskania dawki docelowej) dawka docelowa: 300–900 mg/dobę dawka maksymalna: do 900 mg/dobę</li><li>- Lurasidon dawka początkowa: 37 mg/dobę dawka docelowa: 37–148 mg/dobę dawka maksymalna: do 148 mg/dobę</li><li>- Olanzapina dawka początkowa: doustnie 10 mg/dobę, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: jeżeli 10 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 mg co 4 tyg. jeżeli 15 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg.; jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg. dawka docelowa: doustnie 5–20 mg/dobę, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu: jeżeli 10 mg doustnie to 150 mg co 2 tyg. lub 300 mg co 4 tyg. jeżeli 15 mg doustnie to 210 mg co 2 tyg. lub 405 co 4 tyg. jeżeli 20 mg doustnie to 300 mg co 2 tyg. dawka maksymalna: do 20 mg/dobę doustnie, domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu 300 mg co 2 tyg.</li><li>- Paliperidon dawka początkowa: doustnie 6 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg w 1 dniu leczenia i 100 mg w 8 dniu leczenia. dawka docelowa: doustnie 3–12 mg/dobę lub domięśniowo zalecana 75 mg (w szczególnych przypadkach od 25–150 mg)/miesiąc. dawka maksymalna: doustnie 12 mg/dobę lub domięśniowo 150 mg co miesiąc</li><li>- Isperidon dawka początkowa: doustnie 2–4 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć dawkę – 37,5 mg) co 2 tyg. dawka docelowa: doustnie 4–6 mg/dobę lub 25 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu (u pacjentów leczonych większymi doustnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych należy rozważyć dawkę – 37,5 mg lub 50 mg) co 2 tyg. dawka maksymalna: doustnie do 16 mg/dobę lub 50 mg domięśniowo o przedłużonym uwalnianiu co 2 tyg.</li><li>- Sertindol dawka początkowa: 4 mg/dobę dawka docelowa: 12–20 mg/dobę dawka maksymalna: do 24 mg/dobę</li></ul>

	<p>- Ziprazidon dawka początkowa: 40 mg/2 × dobę dawka docelowa: 40–80 mg/2 × dobę dawka maksymalna: do 160 mg/dobę.</p> <p>W przypadku schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi w wytycznych wskazano jedynie karpiprazynę: dawka początkowa: 1,5 mg/dobę dawka docelowa: 1,5–6 mg/dobę dawka maksymalna: do 6 mg/dobę</p>
Wytyczna kliniczna 2	<p>European Psychiatric Association (EPA) 2021, Europa EPA_2100013 1..15 (europsy.net)</p> <p>Wytyczne odnoszące się do leczenia negatywnych objawów schizofrenii. Leczenie przeciwpsychotyczne powinno zostać zoptymalizowane w celu uniknięcia wtórnych objawów negatywnych spowodowanych działaniami niepożądanymi i objawami pozytywnymi. Brak dowodów o najwyższym poziomie wiarygodności, które potwierdzają skuteczność określonych interwencji. W wytycznych wskazano, że niektóre farmakologiczne i niefarmakologiczne metody leczenia są skuteczne w leczeniu pacjentów z nieodróżnionymi negatywnymi objawami schizofrenii. Brak ww. dowodów naukowych nie pozwala na sformułowanie zaleceń odnoszących się do pierwotnych, uporczywych lub dominujących negatywnych objawów schizofrenii. W oparciu o obecnie dostępne dowody naukowe zalecenia dotyczące leczenia nieodróżnionych objawów negatywnych (w tym zarówno pierwotnych, jak i wtórnych objawów negatywnych) należy rozważyć stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w miejsce leków pierwszej generacji.</p>

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Zarówno leki przeciwpsychotyczne 1 jak i 2 generacji m.in. amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, kłozapina, lurazidon, olanzapina, paliperidon, isperidon, sertindol, ziprazidon.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii:

W leczeniu schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych.

Katalog A1:

- amisulpryd – 178.11, Leki przeciwpsychotyczne – amisulpiryd;
- aripiprazol – 178.7, Leki przeciwpsychotyczne – aripiprazol;
- kłozapina – 178.1, Leki przeciwpsychotyczne – kłozapina i sulpiryd do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne;
- kwetiapina – 178.3, Leki przeciwpsychotyczne – kwetiapina do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne;
- lurazidon – 178.10, Leki przeciwpsychotyczne – lurazidon;
- olanzapina – 178.2, Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne; 178.4, Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania pozajelitowego – postacie o przedłużonym uwalnianiu;
- paliperidon – 178.6, Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postacie o przedłużonym uwalnianiu;
- risperidon – 178.5, Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon do stosowania doustnego; 178.6, Leki przeciwpsychotyczne – rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego – postacie o przedłużonym uwalnianiu;

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

- sertindol – 178.8, Leki przeciwpsychotyczne – sertindol;
- ziprazidon – 178.9, Leki przeciwpsychotyczne – zyprasydon.

## 6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

**Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej**

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z EPAR EMA/CHMP/353055/2017, schizofrenia występuje u około 0,7% populacji. Zapadalność mieści się w przedziale od 0,1 do 0,4 osób na 1 000. Od 3 132 do 12 525 nowych zachorowań rocznie.
Populacja docelowa
219 180
Zakres min-max
–
Zapadalność
–
Źródła
EPAR Reagila: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Reagila (cariprazine), EMA/CHMP/353055/2017, 18.05.2017
Podsumowanie
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 219180 pacjentów, 3132-12525 nowych zachorowań rocznie.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie RGH-MD-04 (RCT):

**Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

Badanie RGH-MD-05 (RCT):

**Tabela 8 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

Badanie RGH-MD-16 (RCT):

**Tabela 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

Badanie RGH-MD-06 (RCT):

**Tabela 10 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

Badanie RGH-188-05 (RCT):

**Tabela 11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niskie

Podsumowanie oceny jakości badania:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie. Nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badań rejestracyjnych RGH-MD-04 (RCT), RGH-MD-05 (RCT), RGH-MD-16 (RCT), RGH-MD-06 (RCT), RGH-188-05 (RCT) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. We wszystkich badaniach zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego. W opisie badań nie odnaleziono informacji dotyczących ukrycia kodu alokacji, w związku z czym ryzyko w tej domenie zostało ocenione jako niejasne.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badanie 1		
Nazwa badania	A Double-blind, Placebo and Active- Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (Phase 3: Efficacy and safety study) (RGH-MD-04)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo
	Okres obserwacji	8 tygodni (6 tygodni leczenie + 2 tygodnie safety follow-up)
	Okres leczenia	6 tygodni
	Liczba pacjentów	617, w tym: kariprazyna 3 mg: n=155; kariprazyna 6 mg: n=157; arypiprazol 10 mg: n=152; placebo: n=153
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	
	Pierwszorzędowy	
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 3 mg: -20,2 (1,5); KAR 6 mg: -23,0 (1,5); ARY 10 mg: -21,2 (1,4); PLC: -14,3 (1,5). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 3 mg: -6,0 (-10,1, -1,9), p=0,0044; KAR 6 mg: -8,8 (-12,9, -4,7), p<0,0001; ARY 10 mg: -7,0 (-11,0, -2,9), p=0,0008.
Jedno z ramion otrzymywało arypiprazol 10 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem. Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Punkt końcowy 2	Zmiana wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącego ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	

	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS względem placebo
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 3 mg: -1,4 (0,1); KAR 6 mg: -1,5 (0,1); ARY 10 mg: -1,4 (0,1); PLC: -1,0 (0,1). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 3 mg: -0,4 (-0,6, -0,2), p=0,0004; KAR 6 mg: -0,5 (-0,7, -0,3), p<0,0001; ARY 10 mg: -0,4 (-0,6, -0,2), p=0,0001.
	Jedno z ramion otrzymywało aripiprazol 10 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem. Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Brak porównania interwencji z aktywnym komparatorem.	
Podsumowanie siły interwencji		
Komentarz	W badaniu RGH-MD-04 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 3,0 mg i 6,0 mg, dla każdej dawki uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędnego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Jedno z ramion otrzymywało aripiprazol 10,0 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono formalnych porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem.	

<b>Badanie 2</b>		
Nazwa badania	A Double-blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (Phase 3: Efficacy and safety study) (RGH-MD-05)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo
	Okres obserwacji	8 tygodni (6 tygodni leczenie + 2 tygodnie safety follow-up)
	Okres leczenia	6 tygodni
	Liczba pacjentów	446, w tym: kariprazyna 3–6 mg: n=151; kariprazyna 6–9 mg: n=148; placebo: n=147
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS względem placebo
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 3–6 mg: -22,8 (1,6); KAR 6–9 mg: -25,9 (1,7); PLC: -16,0 (1,6). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 3–6 mg: -6,8 (-11,3, -2,4), p=0,0029; KAR 6–9 mg: -9,9 (-14,5, -5,3), p<0,0001.
Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Punkt końcowy 2	Zmiana wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącego ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS względem placebo
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 3–6 mg: -1,4 (0,1); KAR 6–9 mg: -1,6 (0,1); PLC: -1,0 (0,1). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 3–6 mg: -0,3 (-0,6, -0,1), p=0,0115; KAR 6–9 mg: -0,5 (-0,8, -0,3), p<0,0001.
Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		

Ograniczenia badania	
Opis ograniczeń	Brak porównania interwencji z aktywnym komparatorem. Badanie krótkoterminowe.
Podsumowanie siły interwencji	
Komentarz	W badaniu RGH-MD-05 kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych/dostosowanych dawek kariprazyny wynoszących 3,0–6,0 mg i 6,0–9,0 mg, w obu grupach dawkowania kariprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo.

Badanie 3		
Nazwa badania	Evaluation of the Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia (Phase 2b: Efficacy and safety study) (RGH-MD-16)	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo
	Okres obserwacji	8 tygodni (6 tygodni leczenie + 2 tygodnie safety follow-up)
	Okres leczenia	6 tygodni
	Liczba pacjentów	732, w tym: kariprazyna 1,5 mg: n=145; kariprazyna 3 mg: n=147; kariprazyna 4,5 mg: n=148; rysperydon 4 mg: n=141; placebo: n=151
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS względem placebo
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 1,5 mg: -21,3 (1,8); KAR 3 mg: -21,5 (1,7); KAR 4,5 mg: -23,8 (1,7); RYS 4 mg: -29,3 (1,7); PLC: -13,3 (1,8). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 1,5 mg: -8,0 (-12,9, -3,0), p=0,0017; KAR 3 mg: -8,2 (-13,1, -3,2), p<0,0013; KAR 4,5 mg: -10,5 (-15,4, -5,6), p<0,0001; RYS 4 mg: -16,0 (-20,9, -11,4), p<0,0001.
Jedno z ramion otrzymywało rysperydon 4 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem. Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Punkt końcowy 2	Zmiana wyniku w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczącego ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 6. tygodniu	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS względem placebo
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR 1,5 mg: -1,2 (0,1); KAR 3 mg: -1,2 (0,9); KAR 4,5 mg: -1,5 (0,1); RYS 4 mg: -1,6 (0,1); PLC: -0,9 (0,1). Średnia różnica LS względem placebo (95% CI) [punkty na skali]: KAR 1,5 mg: -0,3 (-0,6, 0,0), p=0,0253; KAR 3 mg: -0,3 (-0,6, 0,0), p<0,0243; KAR 4,5 mg: -0,6 (-0,8, -0,3), p<0,0001; RYS 4 mg: -0,7 (-1,0, -0,4), p<0,0001.
Jedno z ramion otrzymywało rysperydon 4 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem. Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Brak porównania interwencji z aktywnym komparatorem. Badanie krótkoterminowe.	
Podsumowanie siły interwencji		



Komentarz	W badaniu RGH-MD-16 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w stałych dawkach wynoszących 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg, dla każdej dawki uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędnego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Jedno z ramion otrzymywało rysperydon 4,0 mg w celu określenia czułości metody, jednak nie przeprowadzono formalnych porównań między grupami interwencji a aktywnym komparatorem.
-----------	--

<b>Badanie 4</b>			
Nazwa badania	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Cariprazine (RGH-188) in the Prevention of Relapse in Patients with Schizophrenia (Phase 3: Efficacy and safety study) (RGH-MD-06)		
Ocena siły interwencji - typ badania	I etap (run-in): open-label; II etap (stabilization phase): open-label; III etap (double blind-phase): RCT		
Charakterystyka badania	Komparator z badania	Placebo	
	Okres obserwacji	I etap: 8 tygodni; II etap: 12 tygodni; III etap: zmienny (od 26 do 72 tygodni); IV etap (safety follow-up): 4 tygodnie	
	Okres leczenia	I etap: 8 tygodni; II etap: 12 tygodni; III etap: zmienny (od 26 do 72 tygodni)	
	Liczba pacjentów	765, w tym w etapie III: n=200: kariprazyna 3, 6 lub 9 mg: n=101; placebo: n=99	
<b>Punkty końcowe zastępcze / surogaty</b>			
Punkt końcowy 1	Czas od punktu początkowego do pierwszego nawrotu objawów podczas fazy podwójnie ślepej próby		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	HR	
	Wartość	0.45	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.28	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.73	
	Wartość p	0.0010	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 224	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 99	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: NA	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 92	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 44	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 151	
Opis	Czas od punktu początkowego do pierwszego nawrotu objawów podczas fazy podwójnie ślepej próby – na podstawie 25. percentyla (95% CI) [dni]: KAR 3–9 mg: 224 (99, NA); PLC: 92 (44, 151); HR=0,45 (0,28, 0,73), p=0,0010.		
<b>Ograniczenia badania</b>			
Opis ograniczeń	Brak porównania interwencji z aktywnym komparatorem.		
<b>Podsumowanie siły interwencji</b>			
Komentarz	W badaniu RGH-MD-06 kontrolowanym placebo z zastosowaniem kariprazyny w dawkach wynoszących 3,0 mg, 6,0 mg lub 9 mg, pod koniec fazy podwójnie ślepej próby (double blind-phase) nawrót objawów schizofrenii wystąpił u 24,8% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 47,5% pacjentów przyjmujących placebo. Czas do nawrotu choroby (224 vs 92 dni – na podstawie 25. percetyla) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie placebo (p=0,0010).		

<b>Badanie 5</b>	
Nazwa badania	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cariprazine in Patients with Predominant Negative Symptoms of Schizophrenia Active control: risperidone (Phase 3b: Efficacy and safety study) (RGH-188-005)
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT

Charakterystyka badania	Komparator z badania	Rysperydon
	Okres obserwacji	28 tygodni (26 tygodni leczenie + 2 tygodnie safety follow-up)
	Okres leczenia	26 tygodni
	Liczba pacjentów	461, w tym: karpirazyna (zakres dawek 3–6 mg, dawka docelowa 4,5 mg): n=230; rysperydon (zakres dawek 3–6 mg, dawka docelowa 4 mg): n=231
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zmiana wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych (ang. Positive and Negative Symptom Scale – Factor Score for Negative Symptoms, PANSS-FSNS) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS
	Wartość	-1.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-2.4
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0.5
	Wartość p	0,002
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: -8.9
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: -7.4
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR: -8,9 (0,3); RYS: -7,4 (0,4). Średnia różnica LS (95% CI) [punkty na skali]: -1,5 (-2,4, -0,5), p=0,002.
Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Punkt końcowy 2	Zmiana całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance, PSP) od wartości wyjściowej do uzyskanej w 26. tygodniu	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Średnia różnica LS
	Wartość	4.6
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2.7
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	6.6
	Wartość p	0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 14.3
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 9.7
	Opis	Średnia zmiana LS (SE) [punkty na skali]: KAR: 14,3 (0,6); RYS: 9,7 (0,8). Średnia różnica LS (95% CI) [punkty na skali]: 4,6 (2,7, 6,6), p<0,001.
Przedstawiono wyniki dla analizy statystycznej wykorzystującej modele mieszane dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM).		
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	Badanie krótkoterminowe. W EPAR jako ograniczenie wyników 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 w zakresie ich znaczenia klinicznego cechuje się niepewnością.	
Dodatkowe informacje dot.		
Komentarz	Utrzymujące się przeważające objawy negatywne definiowano jako objawy występujące przez co najmniej 6 miesięcy, z dużym natężeniem objawów negatywnych i małym natężeniem objawów pozytywnych [(wynik w skali PANSS dla objawów negatywnych $\geq 24$ , wynik $\geq 4$ dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS (N1: płytki afekt, N4: awolucja, N6: zubożenie mowy) oraz wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych $\leq 19$ ]. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do silnego, oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem (EPS).	
Podsumowanie siły interwencji		
Komentarz	W badaniu RGH-188-05 z aktywnym komparatorem (rysperydon, dawka docelowa 4 mg) z zastosowaniem karpirazyny w docelowej dawce 4,5 mg, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść	

	kariprazyny względem rysperydonu zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego parametru skuteczności.
--	---

Profil bezpieczeństwa kariprazyny stosowanej w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w poniżej.

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

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów:

– bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zaburzenia układu nerwowego: akatyzyja, parkinsonizm;

– często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, dyslipidemia; zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, lęk; zaburzenia układu nerwowego: sedacja, zawroty głowy, dystonia, inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu; zaburzenia oka: niewyraźne widzenie; zaburzenia serca: tachyarytmia; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze; zaburzenia żołądka i jelit: nudności, zaparcia, wymioty; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie.

– niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość, eozynofilia; zaburzenia endokrynologiczne: zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi; zaburzenia metabolizmu i odżywiania: nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, cukrzyca; zaburzenia psychiczne: zachowania samobójcze, majaczenie, depresja, zmniejszenie libido, zwiększenie libido, zaburzenia wzroku; zaburzenia układu nerwowego: letarg, zaburzenia czucia, dyskineza, dyskineza późna; zaburzenia oka: podrażnienie oka, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaburzenia akomodacji, zmniejszona ostrość widzenia; zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego; zaburzenia serca: zaburzenia przewodzenia w sercu, bradyarytmia, wydłużenie odcinka QT na odczycie EKG, nieprawidłowe wartości załamka T na odczycie EKG; zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie tętnicze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: czkawka; zaburzenia żołądka i jelit: choroba refluksowa przełyku; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka; zaburzenia nerek i dróg moczowych: dyzuria, częste oddawanie moczu; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: pragnienie.

– rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia; zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość; zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy; zaburzenia układu nerwowego: drgawki, amnezja, afazja; zaburzenia oka: fotofobia, zaćma; zaburzenia żołądka i jelit: dysfagia; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: rabdomioliza.

– częstość nieznaną: zaburzenia układu nerwowego: złośliwy zespół neuroleptyczny; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: toksyczne zapalenie wątroby; ciąża, połóg i okres okołoporodowy: noworodkowy zespół odstawienia.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- 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>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 12 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS), 2019, Francja, <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> , <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/reagila_synthese_ct16931.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/reagila_synthese_ct16931.pdf</a>	pozytywna	<p><b>Wskazanie refundacyjne:</b> Schizofrenia u dorosłych.</p> <p><b>Stanowisko:</b> Agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych. Proponowany poziom refundacji 30%.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  Rzeczywista korzyść kliniczna (Service Médical Rendu, SMR)*: umiarkowana. Kliniczna wartość dodana (Amélioration du service médical rendu, ASMR)**: Reagila stanowi kliniczną wartość dodaną na poziomie V (brak) w obecnej strategii terapeutycznej.</p> <p>Powodem wydania pozytywnej rekomendacji jest umiarkowana korzyść kliniczna dla kariprazyny stosowanej w leczeniu schizofrenii. 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. Wyższość terapii KAR wykazano także w porównaniu z rysperydonem w przypadku leczenia schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi (ocena po 26 tygodniach leczenia). Komisja wskazała jednak na niewielką 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. 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.</p> <p>Podsumowując, w świetle dostępnych danych klinicznych, terapia KAR stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych.</p> <p>*Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i ciężkości leczonego schorzenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia SMR, która może być wysoka, umiarkowana, niska lub niewystarczająca, aby produkt leczniczy mógł być finansowany ze środków publicznych.</p> <p>**Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS (La Commission de la transparence de la HAS) ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznaczną). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej”) oznacza „brak poprawy klinicznej”.</p>
Zorginstituut Nederland, 2018, Niderlandy, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl">https://www.zorginstituutnederland.nl</a>	pozytywna	<p><b>Wskazanie refundacyjne:</b> Schizofrenia u dorosłych.</p> <p><b>Stanowisko:</b> Reagila spełnia kryteria włączenia do grupy 4NO5AEA i stanowi opcję leczenia wśród innych atypowych leków przeciwpsychotycznych:</p>

/publicaties/adviezen/2018/06/04/gvs-advies-cariprazine-reagila-bij-de-behandeling-van-schizofrenie-bij-volwassen-patienten		arypiprazolu, lurazydonu, olanzapiny, paliperydonu, kwetiapiny, rysperydonu, sulprzydu. <b>Uzasadnienie:</b> Korzyści ze stosowania kariprazyny są zbliżone do uzyskiwanych z zastosowaniem innych atypowych leków przeciwpsychotycznych.
The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019, Szkocja, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4379/cariprazine-reagila-final-april-2019-for-website.pdf</a>	pozytywna	<b>Wskazanie refundacyjne:</b> Leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi. <b>Stanowisko:</b> SMC zarekomendowało stosowanie kariprazyny do ograniczonego stosowania w ramach NHS Szkocji w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych. <b>Uzasadnienie:</b> 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. 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.
Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 2018, Niemcy, <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> , <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5293/2018-10-04_AM-RL-XII_Cariprazin_D-354_TrG.pdf</a>	pozytywna	<b>Wskazanie refundacyjne:</b> Schizofrenia u dorosłych. <b>Stanowisko:</b> Stanowisko pozytywne dla wskazania: leczenie schizofrenii u osób dorosłych. <b>Uzasadnienie:</b> Nie udowodniono żadnych dodatkowych korzyści ze stosowania produktu Reagila u osób dorosłych w leczeniu schizofrenii w ostrej fazie. W przypadku dorosłych pacjentów z dominacją objawów negatywnych istnieje niewielka dodatkowa korzyść związana ze stosowaniem produktu Reagila. Jako komparatory dla analizowanej terapii wskazano: amisulprzyd, arypiprazol, olanzapinę, paliperydol, kwetiapinę, rysperydon, zyprazydon.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2018/2019, Irlandia, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/cariprazine-reagila/">http://www.ncpe.ie/drugs/cariprazine-reagila/</a>	pozytywna	<b>Wskazanie refundacyjne:</b> Schizofrenia u dorosłych. <b>Stanowisko:</b> Zarząd Służby Zdrowia (Health Service Executive, HSE) zaakceptował refundację produktu Reagila u dorosłych pacjentów po przeprowadzeniu negocjacji cenowych w czerwcu 2019 roku. Sama organizacja NCPE w grudniu 2018 r. zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu analizy skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej kariprazyny w porównaniu ze standardowymi terapiami, na podstawie proponowanej ceny względem dostępnych terapii.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), 2020, Walia, <a href="https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-cariprazine-reagila-731/">https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-cariprazine-reagila-731/</a> , <a href="https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-cariprazine-reagila-731/">https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-cariprazine-reagila-731/</a>	negatywna	<b>Wskazanie refundacyjne:</b> Leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi. <b>Stanowisko:</b> Kariprazyna nie jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS w Walii do leczenia schizofrenii u osób dorosłych. <b>Uzasadnienie:</b> Dowody kliniczne i analiza użyteczności kosztów dołączone do wniosku były niewystarczające, aby AWMSG zarekomendowało stosowanie kariprazyny w analizowanej subpopulacji pacjentów.

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Reagila kariprazyna we wskazaniu: leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

Skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii oceniano głównie w krótkoterminowych badaniach. W czterech z pięciu badań kariprazyna była porównana do placebo, tylko w jednym badaniu porównano ją z aktywnym komparatorem (rysperydonem).

W EPAR jako ograniczenie wyników badania RGH-188-005 wskazano brak spójnych danych pozwalających ocenić jakie różnice w raportowanych wynikach dotyczących kontroli objawów negatywnych są uznawane za klinicznie istotne. Tym samym, interpretacja wyników uzyskanych w badaniu w zakresie ich znaczenia klinicznego cechuje się niepewnością.

---

EPAR: W badaniach pacjenci mogli stosować dodatkowe substancje. Dozwolone leki doraźne były takie same, a dozwolone leki towarzyszące były podobne w krótko- i długoterminowych badaniach; przedstawiono jednak wyjaśnienia i dyskusję na temat ich stosowania. Wnioskodawca w odpowiedni sposób omówił znaczenie benzodiazepin w kontroli objawów i stosowania benzodiazepin w różnych ramionach leczenia. Wyjaśnił również stosowanie określonych leków przeciwpsychotycznych lub innych zabronionych leków psychotropowych w długoterminowych badaniach skuteczności. W trakcie badań często zgłaszano przypadki nadużywania substancji. Jednak badania moczu na obecność narkotyków i stężenia alkoholu we krwi nie były wykonywane zbyt często, a nadużywanie mogło mieć miejsce podczas prowadzonych prób klinicznych i pozostać niezauważone, co mogło wpłynąć na późniejsze wyniki. Wnioskodawca omówił uzasadnienie harmonogramu badań i nawet jeśli większa liczba pacjentów mogła spożywać alkohol lub zażywać nielegalne substancje w trakcie prób klinicznych, co skutkowało większą liczbą rezygnacji lub niedokładnymi ocenami, to jest jednak mało prawdopodobne, aby wpłynęło to na wyniki. W badaniach krótkoterminowych, pomimo że osiągnięto istotność statystyczną zarówno w pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych punktach końcowych, skuteczność obrazuje liczbowo niewielka poprawa, w zależności od badania i dawki. Poprawa była większa w przypadku stosowania rysperydonu jako aktywnego komparatora i podobna w przypadku stosowania arypiprazolu w minimalnej skutecznej dawce.

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Reagila. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania. W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 2699 chorych. Najwięcej zgłoszeń (876) dotyczyło zaburzeń układu nerwowego (m. in. akatyzyja – 197, drżenie – 89, późne dyskinezy – 84, zawroty głowy – 83, objawy pozapiramidowe – 72, senność – 58). 808 zgłoszeń dotyczyło zaburzeń psychiatrycznych (m. in. bezsenność – 119, niepokój – 104, lęk – 85, podniecenie – 65, mania – 65, myśli samobójcze – 56, depresja 45). 800 zgłoszeń dotyczyło urazów, zatruc lub komplikacji proceduralnych, z czego użycie leku off-label wymieniono 548 razy. Zarejestrowano 565 zgłoszeń dotyczących ogólnych zaburzeń i dolegliwości związanych z drogą podania (m.in. brak efektu – 132, zmęczenie – 66, samopoczucie odbiegające od normy – 66, pogorszenie choroby – 29, złe samopoczucie – 24). 293 zgłoszenia dotyczyły zmian w parametrach (najczęstsze: wzrost wagi – 131, wzrost ciśnienia krwi – 18, wzrost tętna – 18). 283 zgłoszenia dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (najczęstsze: mdłości – 99, wymioty – 56, dysfagia – 31). Pozostałe zgłoszenia odnosiły się m.in. do zaburzeń układu mięśniowego i tkanek łącznych (217), skóry i tkanki podskórnej (150), oczu (123).

W bazie EudraVigilance ogólna liczba zgłoszeń (w nawiasie liczba zgłoszeń poważnych zdarzeń) to: 396 (185).

Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane w grupach:

- Zaburzenia układu nerwowego – 157 (43).
- Zaburzenia psychiatryczne – 135 (37).
- Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku – 84 (27).
- Zakażenia – 73 (18).
- Zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 58 (9).
- Zaburzenia pracy nerek i układu moczowego – 8 (7).
- Choroby skóry i tkanki podskórnej – 28 (8).

W analizie klinicznej dla produktu leczniczego Reagila odnaleziono trzy dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk

Assessment Committee, PRAC): PRAC 2018, PRAC 2018a oraz PRAC 2018b, odnoszące się do kariprazyny. PRAC 2018 i PRAC 2018a W obu dokumentach Komisja odniosła się do konieczności oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wystąpienia zmian zmętnienia soczewki podczas długotrwałego leczenia kariprazyną (na podstawie randomizowanego, otwartego, zamaskowanego względem okulistów biorących w nim udział, badania klinicznego przeprowadzonego w porównaniu z rysperydonem u około 1 000 chorych). W dokumencie PRAC 2018a zaprezentowano następujące wnioski: Komisja uznała, że przeprowadzenie badania klinicznego byłoby bardzo trudne, biorąc pod uwagę niewielki wpływ kariprazyny na występowanie zaćmy i jego podobieństwo względem placebo i innych leków przeciwpsychotycznych; 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; należy przedłożyć zaktualizowany RMP, w celu usunięcia badania z planu nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii. PRAC 2018b Komisja uznała, że 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.

Dodatkowo na stronie FDA odnaleziono dwa komunikaty o bezpieczeństwie wydane m.in. dla kariprazyny, która jest substancją czynną produktu leczniczego Vraylar. W komunikacie z 2018 r. wskazano, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych stosujących ten produkt leczniczy, natomiast w komunikacie z 2017 r. wskazano, że istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona u chorych stosujących Vraylar.

[Źródło: AOTMiT, 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, 9.10.2020 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/004/AW/4%20AW%20OT%204330%201%202020%20Reagila%20AKL%202020.10.09.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/004/AW/4%20AW%20OT%204330%201%202020%20Reagila%20AKL%202020.10.09.pdf)]

## 13. PIŚMIENNICTWO

**Tabela 13 Źródła danych/Bibliografia**

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reagila">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reagila</a> { <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01104766">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01104766</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01104779">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01104779</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NC">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NC</a>
--