

Pan  
Roman Topór – Mądry  
Prezes  
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

Warszawa, 26.09.2020

W załączeniu przekazujemy odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, zawarte w Państwa piśmie o sygnaturze OT.4330.1.2020.JPe.7, przedłożonych w ramach wniosków o w objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: „leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne”.

Z poważaniem,

Magdalena Barańska

### **Uwaga**

I.1. Wyjaśnienie: Biorąc pod uwagę, że spośród produktów refundowanych we wskazaniu schizofrenia, amisulpryd wymieniany jest w wytycznych PTP 2019 jako lek zalecany u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych, a także fakt, że jego wskazanie rejestracyjne (np. preparat Solian, ApoSuprid, Aurovitas) wskazuje na stosowanie go w populacji pacjentów ze schizofrenią z przewagą objawów negatywnych, oprócz olanzapiny i aripiprazolu stanowi on właściwy komparator i powinien zostać uwzględniony w Analizie Klinicznej, Ekonomicznej i Wpływu na Budżet Wnioskodawcy.

### **Odpowiedź**

Jak podkreślono powyżej, wytyczne *PTP 2019* zalecają zastosowanie amisulprydu u chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych. Co więcej według informacji przedstawionych w wytycznych PTP ze względu na istotną statystycznie różnicę (względem placebo) w zakresie redukcji objawów depresyjnych, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy amisulpryd wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne schizofrenii. Populacja docelowa będąca przedmiotem wniosku obejmuje zaś chorych ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.

Analiza wytycznych *PTP 2019* jednoznacznie wskazuje, iż kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym do stosowania w populacji będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego. Pozostałe wymienione w wytycznych leki, w tym m.in. olanzapina, rysperydon, kwetiapina czy kłozapina, tak jak amisulpryd, są zalecane u chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne została przedstawiona w raporcie na podstawie wyników badania epidemiologiczno-społecznego, którego celem była m.in. analiza terapii stosowanych u chorych z przeważającymi, przetrwałymi objawami negatywnymi. Celem projektu było m.in. opisanie profilu klinicznego i prowadzonego leczenia u dorosłych chorych leczonych w Polsce z powodu schizofrenii, z przeważającymi objawami negatywnymi, utrzymującymi się przewlekłe. Badanie dotyczyło dorosłych chorych będących pod opieką lekarzy psychiatrów, praktykujących w lecznictwie otwartym lub w domach pomocy społecznej i zakładach opiekuńczo - leczniczych. **Celem badania epidemiologicznego było odzwierciedlenie rzeczywistej ambulatoryjnej praktyki lekarzy psychiatrów — wszystkie dane zbierane podczas badania oparte są na dokumentacji medycznej chorych.**

Według wskazań lekarzy psychiatrów, biorąc pod uwagę udział stosowanych leków w analizowanej podgrupie pacjentów, niezależnie czy zaleconych w monoterapii, czy w połączeniu z innymi preparatami przeciwpsychotycznymi, aktualnie w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią spełniających zawężone kryteria przeważających objawów negatywnych utrzymujących się przewlekłe od min. 6 miesięcy, z objawami negatywnymi o charakterze pierwotnym, bez towarzyszących objawów depresyjnych stosowane są następujące leki przeciwpsychotyczne:

- ⊗ **olanzapina (46% chorych);**
- ⊗ **arypiprazol (32% chorych);**
- ⊗ **risperidon (17% chorych);**
- ⊗ kwetiapina (8% chorych);
- ⊗ klozapina (8% chorych);
- ⊗ amisulpryd (7% chorych);
- ⊗ flupentyksol (7% chorych);
- ⊗ haloperydol (4% chorych);
- ⊗ lewomepromazyna (4% chorych);
- ⊗ paliperydon (2% chorych);
- ⊗ sulpiryd (2% chorych);
- ⊗ zuklopentyksol (1% chorych).

Amisulpryd w praktyce klinicznej w rozpatrywanej populacji chorych stosowany jest więc zdecydowanie rzadziej (jedynie 7% chorych) niż leki wskazane jako komparatory dla kariprazyny, tj. olanzapina (46% chorych), arypiprazol (32% chorych) i risperidon (17% chorych).

W opinii analityków przygotowujących analizę HTA, komparatory wskazane w ramach *Analizy klinicznej* dla kariprazyny w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi są to najczęściej stosowane opcje terapeutyczne w praktyce klinicznej.

### **Uwaga**

*1.2. Wyjaśnienie: Wśród wskazanych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych nie znajduje się przegląd Leucht 2017, nie podano również powodów jego wykluczenia z analizy.*

### **Odpowiedź**

Informacje dotyczące przeglądu, wskazane zostały przez analityków Agencji nieprecyzyjnie – brak jest pełnej referencji do przeglądu, umożliwiającej jednoznaczne jego zidentyfikowanie. Jeśli analitycy Agencji mieli na myśli przegląd: *Leucht S., Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors., Am J Psychiatry. 2017 Oct 1;174(10):927-942*, to przegląd ten nie spełnia kryteriów włączenia do analizy z uwagi na populację, obejmującą ostre zaostrzenia schizofrenii (populacja docelowa obejmuje chorych

z przetrwałymi objawami negatywnymi schizofrenii, tzn. utrzymującymi się przez co najmniej 6 miesięcy).

### **Uwaga**

*1.3. Wyjaśnienie: W kryteriach włączenia publikacji do AKL jako komparatory, wskazano olanzapinę i aripiprazol, jednak nie przedstawiono wyników porównania tych substancji z kariprazyną. Należy podkreślić, iż technologie te są obecnie refundowane ze środków publicznych we wskazaniu szerszym niż wnioskowane – schizofrenia, a tym samym są dostępne i stosowane u pacjentów z analizowanym wskazaniem. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących kariprazynę z ww. substancjami, konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego względem wspólnego komparatora, gdyż substancje te należą do najczęściej refundowanych w Polsce u pacjentów ze schizofrenią, a także wytyczne PTP 2019 zalecają ich stosowanie u pacjentów z pełnym spektrum objawów negatywnych. W przypadku braku badań przeprowadzonych w populacji pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, zasadnym jest przedstawienie badań przeprowadzonych w szerszej populacji tj. populacji pacjentów ze schizofrenią. Pomijanie refundowanych komparatorów stanowiących aktualną praktykę kliniczną jest niedopuszczalne i niezgodne z metodologią HTA, ponieważ umożliwia faworyzowanie ocenianej interwencji, jeśli spośród dostępnych i refundowanych opcji terapeutycznych do porównania dobierane są jedynie technologie słabiej działające lub najdroższe spośród wszystkich dostępnych.*

### **Odpowiedź**

Jak podkreślono w Państwa piśmie, wytyczne PTP 2019 zalecają stosowanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych (w tym m.in. rysperydonu, aripiprazolu czy olanzapiny) u chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych. Populacja docelowa będąca przedmiotem wniosku obejmuje zaś chorych ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Analiza wytycznych PTP 2019 jednoznacznie wskazuje, iż kariprazyna jest jedynym lekiem, zalecanym do stosowania w populacji będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego.

Objawy negatywne schizofrenii są poważnym problemem diagnostycznym i klinicznym. Są one silnie związane z przewlekłą chorobowością, obniżonym funkcjonowaniem psychospołecznym chorych, wysokim stopniem bezrobocia i znacznymi kosztami społecznymi i ekonomicznymi. Przyczyniają się one także do pogorszenia jakości życia chorych, wpływają na relacje z innymi osobami czy możliwość wykonywania pracy zawodowej. Uważa się, że chorzy z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi,

w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie. W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych tj. badanych randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. Obecnie dostępne i stosowane leki przeciwpsychotyczne (zalecane przez wytyczne *PTP 2019* w przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych), **wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych.** Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznym II generacji wywołuje poważne metaboliczne działania niepożądane, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych. Co więcej, większość tych leków nie była przebadana w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi.

Wybór komparatorów dla karyprazyny w rozpatrywanej populacji docelowej został przeprowadzony w analizie, zgodnie z zalecaniami Agencji odnośnie porównania z aktualną praktyką kliniczną, tzn. na podstawie badania epidemiologicznego, którego celem było odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki lekarzy psychiatrów. Jako komparatory wskazano 3 najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w Polsce.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie porównujące bezpośrednio badaną interwencję i jeden ze wskazanych komparatorów w populacji docelowej. W związku z powyższym w ramach niniejszej *Analizy klinicznej* przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności karyprazyny (KAR) względem rysperydonu w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Ocenę wykonano na podstawie wyników **randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego Németh 2017.**

W ramach przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo karyprazyny względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu, we wnioskowanej populacji chorych. Komparatory te nie zostały jednak pomyślane – wyszukiwanie badań porównujących bezpośrednio interwencję i komparator prowadzono w medycznych bazach danych dla wszystkich komparatorów wskazanych w analizie, czyli także dla olanzapiny i aripiprazolu.

Należy podkreślić, iż w ramach niniejszej analizy **spełniono minimalne wymagania opisane w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań** tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej

komparatorem. Co więcej, jak wskazano w akapitach powyżej, **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 wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych).

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAR względem pozostałych komparatorów wymagałaby wykonania porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawienia wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Porównania pośrednie cechują się nieporównywalnie niższą wiarygodnością w porównaniu z bezpośrednim porównaniem na podstawie badania randomizowanego. Dostępne dane wskazują, że porównania te obejmowałyby zestawienie wyników dla kariprazyny z wynikami dla pozostałych komparatorów w populacji szerszej niż wnioskowana, co **uniemożliwiłoby wiarygodną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem tych komparatorów we wnioskowanej populacji docelowej. Kluczowym jest, iż charakterystyka szerokiej populacji chorych ze schizofrenią jest zupełnie inna niż tych z przeważającymi, przetrwałymi, pierwotnymi objawami negatywnymi. Inne są też cele terapeutyczne w analizowanej populacji chorych. Wykonanie porównania dla tych dwóch populacji jest nieuzasadnione i obciążone ryzykiem uzyskania błędnych wyników.**

Kluczowym jest, że w analizowanej populacji docelowej, kariprazyna i rysperydon (stanowiący w badaniu komparator) są jedynymi lekami dla których dostępne jest badanie randomizowane, a dodatkowo wykazano w nim przewagę względem jednej aktywnej interwencji nad drugą. Dla żadnego, innego leku przeciwpsychotycznego w analizowanej populacji, badania takie nie są dostępne.

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

Należy zauważyć, iż w *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego *Krause 2018*, którego celem było ustalenie, które leki przeciwpsychotyczne są bardziej skuteczne niż placebo w leczeniu chorych na schizofrenię z przeważającymi objawami

negatywnymi i czy istnieją różnice między pojedynczymi lekami przeciwpsychotycznymi (na podstawie wyników metaanalizy). Autorzy przeglądu *Krause 2018* wskazują, iż **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**.

W odnalezionym przeglądzie do metaanalizy włączono 9 badań, które spełniły ustalone w przeglądzie systematycznym kryteria, pozwalające zakwalifikować je jako badania przeprowadzone u chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Wykazano istotnie większy korzystny wpływ amisulprydu na objawy negatywne i depresję niż w przypadku placebo. Wykazana przewaga amisulprydu jest jednak **trudna do odróżnienia od przewagi osiągniętej w leczeniu depresji (nie wykazano specyficznego działania leku na objawy negatywne)**. Pod względem bezpośrednich porównań między lekami przeciwpsychotycznymi **nie wykazano istotnych różnic między amisulprydem i olanzapiną oraz pomiędzy asenapiną i olanzapiną**, za wyjątkiem faktu, iż asenapina była nie mniej skuteczna niż olanzapina w przypadku wpływu na objawy pozytywne. Na podstawie badania o niewielkiej liczebności (N=35) wykazano, że olanzapina była istotnie bardziej skuteczna niż haloperydol pod względem objawów negatywnych.

W rekomendacji wydanej przez Szkockie Konsorcjum ds. Leków dla karyprazyny w 2019 roku wskazano, iż wyniki metaanalizy w przeglądzie *Krause 2018* (obejmującym populację szerszą niż wnioskowana) **mogą być ograniczone z uwagi na heterogeniczność badań włączonych do przeglądu** (m.in. w odniesieniu **do definiowania schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi**, czasu trwania badania, populacji chorych uczestniczących w badaniu **czy narzędzi stosowanych w celu oceny objawów negatywnych**). Należy pamiętać, iż w przypadku rozpatrywanej populacji docelowej **bardzo ważna jest 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**.

Wnioski z cytowanych źródeł danych potwierdzają wyniki publikacji *Szulc 2020<sup>1</sup>*, w której dokonuje przeglądu badań, dla leków przeciwpsychotycznych II generacji w zakresie ich

---

<sup>1</sup> Szulc A., Leki przeciwpsychotyczne II generacji w terapii objawów negatywnych schizofrenii, *Psychiatria* 2020;17(3):134-144.

wpływu na objawy negatywne. W opinii autora wybór leku przeciwpsychotycznego II generacji, który wykazywałby zdecydowaną przewagę nad innymi, jest trudny. W publikacji w większości badań nie wykazano różnic dla porównania ocenianych interwencji. Jedynie w pojedynczych badaniach wykazano możliwy korzystniejszy efekt olanzapiny w porównaniu z rysperydonem w ocenie wpływu na objawy negatywne. Szczegółowa analiza wyników i ograniczeń opisanych badań wykazała, iż cechują się one licznymi ograniczeniami dlatego możliwość wnioskowania o bezpośrednim wpływie leków na objawy negatywne jest utrudniona. Autor przyczynę takiego stanu rzeczy upatruje między innymi w tym, że w badaniach tych nie korygowano uzyskiwanych efektów o czynniki zakłócające, których wpływ na objawy negatywne został potwierdzony (w toku przeglądu zidentyfikowano m.in. badania, w których bazowy wynik był istotny statystycznie na korzyść jednego z leków jednak po skorygowaniu go o czynniki zakłócające nie uzyskiwano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami). Kluczowy wniosek z tego opracowania wskazuje, że zidentyfikowane badania ze względu na swoją niejednorodność są trudne do porównania. W analizie wykazano również, że w populacji chorych z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi stwierdza się przewagę kariprazyny nad rysperydonem.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach niniejszej analizy odstąpiono od wyszukiwania badań dla pozostałych komparatorów. **Brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem olanzapiny i arypiprazolu nie mogą być rozpatrywane kategoriach ograniczenia niniejszej analizy.**

### **Uwaga**

*II.1. Wyjaśnienie: W Analizie Ekonomicznej nie przedstawiono jako wariantów podstawowych porównań z komparatorami wybranymi przez Wnioskodawcę: olanzapiną i arypiprazolem, które stanowią obecnie technologie lekowe stosowane w Polsce w leczeniu pacjentów ze schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi (pominięto też amisulpryd, który stanowi zasadny komparator)*

### **Odpowiedź**

Zgodnie z argumentacją przedstawioną w odpowiedzi na uwagi dotyczące części klinicznej raportu, brak porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny względem olanzapiny i arypiprazolu (a także amisulprydu) nie może być rozpatrywany jako ograniczenie Analizy Klinicznej, a zatem również Analizy Ekonomicznej.

### **Uwaga**



*Struktura Analizy Ekonomicznej w wariancie podstawowym nie została oparta na danych wynikających z Analizy Klinicznej. Wnioskodawca jako dane wejściowe w modelu wykorzystał informacje pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów lub publikacji na nich opartych, np. stany zdrowia i macierz prawdopodobieństw przejść między stanami. Brak jest wyjaśnienia w zakresie istnienia istotnych klinicznie różnic między poszczególnymi stanami oraz potwierdzenia zasadności przyjętych prawdopodobieństw przejść. Biorąc pod uwagę niską wiarygodność powyższych informacji istnieje konieczność przedstawienia klinicznego uzasadnienia dla przyjętej struktury modelu oraz wykorzystania alternatywnych danych w ramach założeń do przekazanego modelu.*

### **Odpowiedź**

Należy zaznaczyć, iż struktura modelu będącego podstawą Analizy Ekonomicznej została zbudowana na podstawie danych zawartych w Analizie Klinicznej tj. wynikach w skali PANSS. Niemniej posługiwanie się skalą PANSS, czyli odnoszenie się do procentowej zmiany w stosunku do wartości początkowej, ze względu na swój upraszczający charakter, nie daje możliwości uchwycenia wszystkich aspektów związanych z odpowiedzią chorego na leczenie. Z związku z powyższym wyniki w skali PANSS zostały w modelu przekształcone w komplementarne stany Mohr-Lenerta (osiem wzajemnie wykluczających się stanów zbudowanych w zależności od wyników w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych i poznawczych skali PANSS). Twórcy tej skali wykorzystali wyniki w skali PANSS oraz zaobserwowane koszty leczenia wśród 663 chorych na schizofrenię w populacji amerykańskiej, na podstawie czego wyodrębnili 8 stanów zdrowia, przypisując im również konkretne wartości użyteczności. Taki algorytm przekształcający pozwala w sposób bardziej intuicyjny i miarodajny uchwycić złożoność i heterogeniczność objawów towarzyszących chorym w populacji docelowej. Istotność kliniczna różnic między poszczególnymi stanami została szeroko opisana w literaturze (publikacje *Mohr 2004<sup>2</sup>*, *Lenert 2004<sup>3</sup>*, *Lenert 2005<sup>4</sup>*), a walidację opracowanej klasyfikacji na populacji europejskiej przeprowadzili autorzy badania *Thokagevistik 2016<sup>5</sup>*. Uzasadnienie dla przyjętej struktury modelu zostało również w sposób szczegółowy opisane w Analizie Ekonomicznej.

---

<sup>2</sup> Mohr PE, Cheng CM, Claxton K et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states. *Schizophr. Res.* 71(1), 83–95 (2004).

<sup>3</sup> Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr. Res.* 71(1), 155–165 (2004).

<sup>4</sup> Lenert LA, Rupnow MF, Eltnitsky C. Application of a disease-specific mapping function to estimate utility gains with effective treatment of schizophrenia. *Health Qual. Life Outcomes* 3(1), 57 (2005).

<sup>5</sup> Tokagevistik K., Millier A., Lenert L. i in., Validation of disease states in schizophrenia: comparison of cluster analysis between US and European populations, *J Mark Acces Health Policy.* 2016 Jun 20;4.

Nieprawdą również jest jakoby Wnioskodawca jako dane wejściowe do modelu wykorzystał informacje pochodzące z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów lub publikacji na nich opartych, w zakresie stanów zdrowia oraz macierzy prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami. Macierze prawdopodobieństwa przejścia uzyskane na podstawie badania klinicznego nie mogły być odpowiednio uzupełnione dla wszystkich wyodrębnionych stanów zdrowia, ponieważ w wielu przypadkach liczbę obserwacji określono jako zbyt małą. W celu uzupełnienia macierzy przeprowadzono wywiad z ekspertami doświadczonymi w leczeniu schizofrenii (wywiad przeprowadzono wśród ekspertów węgierskich). Uzupełnienie macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami nie obniża wiarygodności przyjętej struktury modelu, a brak opisanego dostosowania o możliwości przejść pomiędzy stanami, których nie zaobserwowano w badaniu klinicznym, urealnia przebieg choroby w modelu i powoduje płynniejsze przejście pomiędzy przyjętymi stanami zdrowia.

### **Uwaga**

*II.2. Wyjaśnienie: Założenie o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie olanzapiny, aripiprazolu i rysperydonu, nie ma podstaw klinicznych. Analiza Ekonomiczna powinna opierać się na danych wynikających z Analizy Klinicznej*

### **Odpowiedź**

Analiza Ekonomiczna wprost opiera się na danych wynikających z Analizy Klinicznej. W Analizie Ekonomicznej nie założono jednakowej skuteczności olanzapiny, aripiprazolu i rysperydonu. Założono natomiast, iż wymienione leki cechują się tą samą skutecznością względem karpiprazyny. Założenie to jest konsekwencją nieodnalezienia badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo karpiprazyny względem pozostałych wskazanych w analizie komparatorów tj. olanzapiny i aripiprazolu, we wnioskowanej populacji chorych, co zostało przedstawione w Analizie Klinicznej.

### **Uwaga**

*Ponadto, pominięto istotne parametry modelu tj. nie testowano alternatywnych założeń dotyczących dyskontynuacji terapii.*

### **Odpowiedź**

W Analizie Ekonomicznej testowano alternatywne założenie dotyczące dyskontynuacji leczenia. W jednym z testowanych scenariuszy wprowadzono alternatywne założenie dotyczące braku uwzględnienia możliwości zmiany leczenia po zastosowaniu leku I linii.

### **Uwaga**

*W ramach analizy wrażliwości testowano parametr dotyczący użyteczności, uwzględniający wartości niezważone pochodzące z badania Lenert 2004, tj. badania uwzględnionego w analizie podstawowej. Nie testowano natomiast użyteczności pochodzących z innych odnalezionych w ramach przeglądu źródeł.*

### **Odpowiedź**

Należy zaznaczyć, iż publikacja *Lenert 2004* była jedynym możliwym źródłem odnalezionym w przeglądzie publikacji dotyczących oceny jakości życia, które mogło zostać wykorzystane do obsady wartości użyteczności do wszystkich wyodrębnionych stanów zdrowia w modelu. Inne możliwe próby przyporządkowania odpowiednich wartości użyteczności do stanów musiałyby opierać się na łączeniu dwóch lub więcej źródeł pomiaru użyteczności, co wiązałoby się ze zbyt dużym ograniczeniem szacowania efektów zdrowotnych w modelu.

### **Uwaga**

*II.3. Wyjaśnienie: Część założeń modelu została przedstawiona bez szczegółowego wyjaśnienia sposobu ich pozyskania. Przykładowo nie przedstawiono, w jaki sposób dokonano oszacowań dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych wraz z częstością ich występowania.*

### **Odpowiedź**

Analitycy Agencji nie przedstawili, które założenia modelu, oprócz oszacowań częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zostały przedstawione bez szczegółowego wyjaśnienia sposobu ich pozyskania. Odnośnie do działań/zdarzeń niepożądanych, częstość występowania została określona na podstawie badania klinicznego *Nemeth 2017*, a wartości prawdopodobieństw pojawienia się działań/zdarzeń w cyklu 28-dniowym w obu porównywanych w badaniu ramionach, wykorzystane w Analizie Ekonomicznej, zostały przedstawione m.in. w publikacji *Nemeth 2017b*<sup>6</sup>.

### **Uwaga**

---

<sup>6</sup> Nemeth B., Molnar 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 Nov;6(8):639-648

*III.1. Należy wskazać, że ze względu na podobną manifestację kliniczną pierwotnych objawów negatywnych oraz wtórnych (polekowych) objawów negatywnych, istnieje ryzyko błędów w diagnostyce, co może przełożyć się na znaczne zwiększenie populacji docelowej. W związku z tym, maksymalny wariant oszacowań analizy wpływu na budżet powinien odzwierciedlać powyższe ryzyko, a więc uwzględniać rozszerzenie populacji docelowej o pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi.*

### **Odpowiedź**

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. Można zatem przypuszczać, iż wpływ błędnej diagnostyki lekarskiej jest przez Wnioskodawcę uwzględniony w wariacie maksymalnym.

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 leczenie. [Szulc 2020]

Jak wskazano w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu schizofrenii* opublikowanych przez EMA ważne jest, by w badaniu klinicznym nowego leku uczestniczyli chorzy z pierwotnymi objawami negatywnymi schizofrenii a nie z objawami związanymi z depresją czy zaburzeniami pozapiramidowymi [EMA 2012<sup>7</sup>].

Kryteria włączenia chorych do badania powinny obejmować:

- przeważające i przetrwałe objawy negatywne;

---

<sup>7</sup> European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia, 20 September 2012, 1-24

- błady afekt, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, awolicję (objawy reprezentatywne dla podstawowych, negatywnych objawów);
- stabilny stan schizofreniczny przez ponad 6 miesięcy, szczególnie dla objawów negatywnych [EMA 2012].

Kryteria wyłączenia chorych powinny obejmować:

- ciężką depresję,
- istotnie zakłócające objawy pozapiramidowe,
- brak stosowania się chorych do zaleceń lub nadużywanie substancji [EMA 2012].

Wymóg dotyczący przetrwałości objawów negatywnych ma na celu zmaksymalizowanie prawdopodobieństwa, że chorzy biorący udział w badaniu klinicznym charakteryzują się obecnością pierwotnych objawów negatywnych, gdyż wtórne objawy negatywne charakteryzują się większą fluktuacją, brakiem przetrwałości i czasowym związkiem z możliwą przyczyną (np. objawy depresyjne lub pozapiramidowe) [Buchanan 2007<sup>8</sup>].

Biorąc pod uwagę trudności w odróżnieniu objawów negatywnych związanych ze schizofrenią od objawów negatywnych wynikających z innej podstawowej przyczyny, lekarze powinni uważnie monitorować i podejmować aktywne leczenie w odniesieniu do wszystkich klinicznie istotnych objawów negatywnych [Correll 2020<sup>9</sup>].

W tym celu należy:

- zoptymalizować obecnie stosowane opcje terapeutyczne w celu leczenia/utrzymywania stabilności objawów psychotycznych (pozytywnych);
- zminimalizować działania niepożądane leków, które mogą nasilać objawy negatywne;
- rozważyć dostosowanie leku lub zmianę terapii na leki skuteczne w leczeniu objawów negatywnych;
- w miarę możliwości należy leczyć współistniejące schorzenia i choroby psychiczne;
- w razie potrzeby należy skonsultować się ze specjalistą w sprawie leczenia współistniejącego schorzenia;
- skontaktować się z psychologiem w sprawie interwencji psychospołecznej;
- należy zachęcać chorego do dbania o siebie, interakcji społecznych i stymulacji środowiskowej [Correll 2020]

---

<sup>8</sup> Buchanan, R.W., Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull*, 2007. 33 (4): p. 1013-22

<sup>9</sup> Correll Ch., Schooler N., Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2020;16 519–534

Kwestie dodatkowe:

**Uwaga**

1. Proszę o uwzględnienie w ramach Analizy Klinicznej nowych dowodów naukowych, opublikowanych po dacie złożenia wniosku, w tym m.in. ogólnodostępnych informacji ważnych dla analizowanego problemu decyzyjnego, w tym m.in. aktualizacji rekomendacji klinicznych (m.in. BAP 2019)
2. Proszę o uwzględnienie w Analizie Ekonomicznej progu opłacalności kosztowej w wysokości 147 024 zł, w związku z Komunikatem Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2019 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

**Odpowiedź**

Jak wskazano w Piśmie OT.4330.1.2020.JPe.7, informacje zawarte w Analizie klinicznej i Analizie problemu decyzyjnego są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Analiza Ekonomiczna została zaktualizowana w zakresie analizy progowej oraz analizy probabilistycznej, w związku ze zmianą wysokości progu opłacalności kosztowej.

**Uwaga**

Ponadto, należy zwrócić uwagę na nieprecyzyjne brzmienie wnioskowanego wskazania w odniesieniu do „przetrwałych objawów negatywnych”. Jeżeli Wnioskodawca zakłada, że przetrwałe objawy negatywne to objawy negatywne utrzymujące się ponad 6 miesięcy (zgodnie z wytycznymi PTP 2019) istnieje konieczność doprecyzowania wskazania refundacyjnego w tym zakresie.

**Odpowiedź**

W rozdziale 9.1 Analizy problemu decyzyjnego oraz w rozdziale 3.5 Analizy klinicznej precyzyjnie wskazano sposób definiowania przetrwałych objawów negatywnych: „W opublikowanych w styczniu 2019 roku Rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczących leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi wskazano, iż kryteria diagnostyczne dla schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi obejmują:

- a) utrzymywanie się objawów negatywnych przewlekłe przez co najmniej 6 miesięcy;

b) uzyskanie następującej punktacji w Kwestionariuszu do Oceny Przeważających Objawów Negatywnych:

- ⊕ suma punktów w podskali objawów negatywnych  $\geq 24$  pkt;
- ⊕ 3 poniższe kryteria z podskali objawów negatywnych ocenione na  $\geq 4$  pkt:
  - ⊕ błady afekt,
  - ⊕ awolicja,
  - ⊕ brak spontaniczności/płynności w rozmowie;
- ⊕ suma punktów w podskali objawów pozytywnych  $\leq 19$  pkt<sup>10</sup>.

Kwestionariuszem tym posługuje się PTP i jest on powszechnie dostępny (<http://ptp-app.mipolska.com.pl/>).

Dokument został podpisany Profilem Zaufanym 2020-09-26 17:53:11 przez Barańska Magdalena.

---

<sup>10</sup>Objawy negatywne: błady afekt, wycofanie emocjonalne, słaby kontakt z otoczeniem, awolicja, brak spontaniczności/płynności w rozmowie, spowolnienie ruchowe, aspołeczność

Objawy pozytywne: urojenia, niezwykle treści myślowe, omamy, postawa wielkościowa, przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość