



Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii  
u dorosłych pacjentów po nieskuteczności  
lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań  
do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi  
II generacji

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności względem minimalnych  
wymagań

Warszawa, 2023

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Lundbeck Poland Sp. z o.o.

# Spis treści

1.	Odpowiedzi Lundbeck Poland Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.423.0.16.2023.2.KDe z dnia 17 lipca 2023 r. ....	4
1.1	Analiza problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet .....	4
1.2	Analiza kliniczna .....	4
1.3	Analiza ekonomiczna .....	6
1.4	Analiza wpływu na budżet .....	9
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>16</b>

Warszawa, 07.08.2023 r.

**Szanowny Pan Roman Topór-Mądry**

**Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa

**Dotyczy:** niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji:

- Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 1 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002863;
- Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 2 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002870;
- Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 3 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002887;
- Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 4 mg, 28, tabl., GTIN: 05038256002894.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.423.0.16.2023.2.KDe z dnia 17 lipca 2023 r. informujące o niezgodnościach analiz względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (Dz. U. 2021 r., poz. 74), przekazuję w imieniu Wnioskodawcy odpowiedzi na uwagi zawarte w rzeczonym piśmie. Ponadto załączam zaktualizowane analizy, w których przedstawiono uzupełnienie stosownych informacji.

Z wyrazami szacunku,

Reprezentowana przez:

Jan Jodłowski

ul. Marszałkowska 142

00-061 Warszawa

Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Załączniki:

1. Analiza problemu decyzyjnego: Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
2. Analiza kliniczna: Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
3. Analiza ekonomiczna: Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
4. Analiza wpływu na budżet: Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
5. Analiza racjonalizacyjna: Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

# **1. Odpowiedzi Lundbeck Poland Sp. z o.o. na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zawarte w piśmie znak OT.423.0.16.2023.2.KDe z dnia 17 lipca 2023 r.**

## **1.1 Analiza problemu decyzyjnego, kliniczna, ekonomiczna i wpływu na budżet**

### **Uwaga AOTMiT:**

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie MZ (tj. obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2023 r.), natomiast w dniu złożenia wniosku dostępne już było nowsze obwieszczenie MZ (tj. obwieszczenie MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r.). W analizie problemu decyzyjnego (APD) przedstawiono stan refundacji na dzień 8.12.2022 r. Ponadto, w analizie klinicznej (AKL) ostatnie wyszukiwanie przeprowadzone na potrzeby przeglądu systematycznego wykonano 19.09.2022 r.

### **Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W rozdziale 3.2.3. dokumentu APD przedstawiono aktualny na dzień 03.08.2023 r. status refundacyjny brekspiprazolu za granicą.

W dokumentach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet uaktualniono dane źródłowe tak, by odnosiły się do aktualnego Obwieszczenia MZ (z dnia 20 czerwca 2023 r.).

Dnia 03.08.2023 r. przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w przeglądzie analizy klinicznej badań pierwotnych dla interwencji.

## **1.2 Analiza kliniczna**

### **Uwaga AOTMiT:**

2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W ramach analizy problemu decyzyjnego pominięto współczynniki zapadalności stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

### **Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W analizie problemu decyzyjnego wskazane były współczynniki zapadalności odnoszące się do danych światowych. Do rozdziału 2.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą dodano informację o współczynniku zapadalności w Polsce.

### **Uwaga AOTMiT:**

3. Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W przeglądzie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorami: pominięto możliwość zastosowania u wnioskowanej populacji terapii: amisulprzydem, klozapiną, kwetiapiną, sertyndolem, sulpirydem oraz zyprazydonem. Ponadto, zdaniem analityków Agencji niezasadnie ograniczono komparatory wyłącznie do leków podawanych doustnie.

W związku z pominięciem w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy części komparatorów właściwych dla wnioskowanej technologii (tj. amisulprzydu, klozapiny, kwetiapiny, sertyndolu, sulpirydu i zyprazydonu oraz komparatorów podawanych w postaci innej niż doustna) należy uznać za niespełnienie całości § 4 i 5 Rozporządzenia. Należy zauważyć, iż w ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (AWB) jako komparatory uwzględniono ww. substancje, natomiast również pominięto możliwość stosowania komparatorów podawanych w postaci innej niż doustna, w związku z czym uznać za niespełnienie również całości § 6 Rozporządzenia.

### **Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Wnioskodawca podtrzymuje swoją decyzję dotyczącą wyboru lurazydonu, kariprazyny, arypiprazolu, olanzapiny i rysperydonu jako komparatorów. Jak wskazano w dokumencie APD Rxulti (rozdz. 3.5.1.): przy wyborze komparatorów zdecydowano się porównać brekspiprazol do leków dołączonych do listy refundacyjnej w ostatnich latach, lurazydonu i kariprazyny. Dodatkowo porównanie z lurazydonem poparte jest podobną praktyką w wniosku złożonym do australijskiej agencji PBAC, która zarekomendowała umieszczenie brekspiprazolu na liście leków na schizofrenię na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z lurazydonem. Ponadto porównano brekspiprazol do leków najczęściej refundowanych we wskazaniu schizofrenia w latach 2014-2019: arypiprazolu, olanzapiny i rysperydonu.

Leki przeciwpsychotyczne podawane w postaci zastrzyków o długotrwałym uwalnianiu zostały zaprojektowane z w celu poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich u osób, które zapominają o przyjmowaniu leków lub nie akceptują potrzeby ciągłego leczenia. Wytyczne National Institute of Clinical Excellence (NICE) opowiadają się za stosowaniem leki przeciwpsychotycznych o długotrwałym uwalnianiu jako leczenia podtrzymującego, gdy stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych było problematyczne (Taylor 2012). Z tych względów uznano za zasadne przyjęcie jedynie doustnych postaci leków jako komparatorów. Ponadto należy zwrócić uwagę, że wybór jako komparatorów każdego z leków refundowanych w danym wskazaniu nie jest uzasadnione praktyką refundacyjną.

W dokumencie AWB uwzględnienie amisulprzydu, klozapiny, kwetiapiny, sertyndolu, sulpirydu i zyprazydonu zostało podyktowane oszacowaniami ekspertów mówiącymi o strukturze populacji pacjentów, którzy stosowaliby brekspiprazol w przypadku pozytywnej decyzji o

jego refundacji. Jednocześnie mieć na uwadze, że pacjenci, którzy w przypadku dostępności refundowanego brekspirazolu stosowaliby ten właśnie lek, obecnie stosują inne leki niż klozapina (tj. udział pacjentów stosujących klozapinę został wskazany przez ekspertów jako 0%)

**Uwaga AOTMiT:**

4. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, nie były aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 4 ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). Wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa przeprowadzono 22.12.2022 r.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Przeprowadzono ponowne wyszukiwanie komunikatów bezpieczeństwa (28.07.2023 r.). Nie odnaleziono zmian w treści względem poprzedniego wyszukiwania.

**Uwaga AOTMiT:**

5. Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości / równoważności wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną lub wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia). W opisie badania NCT02194933 nie przedstawiono informacji dotyczącej hipotezy w badaniu.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W tabeli znajdującej się w rozdziale 4.3. analizy klinicznej dodano informację o hipotezie w badaniu klinicznym NCT02194933 (*superiority*).

## 1.3 Analiza ekonomiczna

**Uwaga AOTMiT:**

6. AE nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Tym samym należy uznać za niespełnienie także § 5 ust. 9 pkt 1, 2 i 3 Rozporządzenia.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Analiza ekonomiczna przeprowadzona była z w formule analizy minimalizacji kosztów (z założeniem równości klinicznej technologii i komparatorów) i bazowała na przedstawieniu kosztów pozyskania leku przeciwpsychotycznego z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). [REDACTED]

**Uwaga AOTMiT:**





**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Uzasadnienie nieuwzględnienia amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny, sertyndolu, sulpirydu i zyprazydonu, a także innych niż doustne podać leków jako komparatorów podano w odpowiedzi na uwagę 8.



Pozostałe koszty związane z leczeniem schizofrenii, takie jak koszty leczenia zamkniętego, uznano za nieróżnicujące, dlatego też nie zostały one uwzględnione w analizie.

**Uwaga AOTMiT:**

10. AE nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Do AE nie dołączono modelu elektronicznego.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Dokument MS Excel z zawierający model ekonomiczny został dołączony do przesłanych dokumentów.

**Uwaga AOTMiT:**

11. W związku z brakiem bezpośrednich randomizowanych badań klinicznych wykazujących przewagę wnioskowanej technologii nad co najmniej jednym z komparatorów oraz zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, AE nie zawiera oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia) oraz kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W rozdziale 2.4. dodano informację o wyznaczonym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne wyrażonych jako liczba lat życia do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych. Obliczono i wykazano także urzędowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

**Uwaga AOTMiT:**

12. Analiza ekonomiczna (AE) nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). Przedstawiony opis przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych nie pozwala stwierdzić, iż został wykonany w sposób systematyczny - nie wskazano, czy przeprowadziły go co najmniej 2 pracujące niezależnie osoby, a także nie opisano sposobu postępowania w przypadku wystąpienia niezgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi ww. przegląd.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W treści Rozporządzenia nie odnaleziono zapisu o konieczności wykonania przeglądu przez 2 pracujące niezależnie osoby.

## 1.4 Analiza wpływu na budżet

**Uwaga AOTMiT:**

■ Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (AWB) nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia [redacted]).

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

14. AWB nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). [redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[redacted]

[REDACTED]

**Uwaga AOTMiT:**

15. AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W oszacowaniach wnioskodawcy nie wskazano aktualnych kosztów ponoszonych na finansowanie wnioskowanej technologii (ani braku takich kosztów). Ponadto, przedstawione oszacowania dotyczą wyłącznie populacji inkrementalnej (zmieniającej leczenie w każdym roku). Nie uwzględniono innych kosztów ponoszonych np. na konsultacje.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W dokumencie AWB w rozdziale 2.1.2. dodano informację o oszacowanych wydatkach NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W dokumencie AWB w rozdziale 2.1.3. dodano informację o wydatkach NFZ ponoszonych na finansowanie wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana w Polsce, a więc wydatki NFZ na finansowanie wnioskowanej technologii wynoszą  
0 PLN.

**Uwaga AOTMiT:**

16. AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wszystkich wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia). Nie przedstawiono w postaci tabelarycznej danych dotyczących liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana oraz liczebności pacjentów aktualnie stosujących wnioskowaną technologię.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W rozdziale 2.1.1. dodano w postaci tabelarycznej dane dotyczące liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, natomiast w rozdziale

2.1.3. dane dotyczące liczebności pacjentów aktualnie stosujących wnioskowaną technologię.

**Uwaga AOTMiT:**

17. AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań liczebności populacji (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Jak podano w rozdziale 2.1.4. dokumentu AWB, w ostatnich latach objęto refundacją w podobnym wskazaniu dwa leki przeciwpsychotyczne o zbliżonym profilu skuteczności i bezpieczeństwa: lurazydon i kariprazynę. [Redacted]

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

- f) nie przedstawiono uzasadnienia pominięcia komparatorów podawanych w innej postaci niż doustnej;

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

W rozdziale 2.4.2. dodano uzasadnienie wykluczenia komparatorów podawanych w postaci innej niż doustna.

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted]

[Redacted text block]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted text block]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted text block]

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted text block]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted text block]

**Uwaga AOTMiT:**

20. AWB nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów dotyczących utworzenia nowej grupy limitowej (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia) - powołano się na niewłaściwy zapis

Rozporządzenia, tj. wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

Argumentację dotyczącą powodów utworzenia odrębnej grupy limitowej dla brekspirazolu, którą przedstawiono w dokumencie APD, dodano do dokumentu AWB w rozdziale 2.4.1.

**Uwaga AOTMiT:**

[Redacted text block]

**Odpowiedź Lundbeck Poland Sp. z o.o.:**

[Redacted text block]



# Bibliografia

Taylor 2012 Taylor M, Ng KYB. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2013;47(7):624-630.