



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Rxulti (brekspiprazol)**

**we wskazaniu:**

leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów  
po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku  
przeciwwskazań do terapii innymi lekami  
przeciwpowrotnymi II generacji

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.16.2023

Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Lundbeck Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Lundbeck Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AMI</b>	amisulpryd
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARY</b>	arypiprazol
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BAP</b>	British Association for Psychopharmacology
<b>BRE</b>	brekspiprazol
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CGI-I</b>	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. Clinical Global Impression–Severity of Illness scale)
<b>CGI-S</b>	skala ogólnego stanu klinicznego (ang. Clinical Global Impressions improvement)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. Credible Interval)
<b>CSG</b>	Canadian Schizophrenia Guidelines
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPA</b>	European Psychiatric Association
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FGA</b>	leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (ang. first-generation antipsychotic)
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HDL</b>	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>KAR</b>	kariprazyna
<b>KLO</b>	kłozapina
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KWE</b>	kwetiapina
<b>LDL</b>	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LUR</b>	lurazydon

<b>MD</b>	średnia różnica (ang. mean difference)
<b>MDD</b>	duże zaburzenie depresyjne (ang. major depressive disorder)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NE</b>	norepinefryna
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>OLA</b>	olanzapina
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PANSS</b>	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale)
<b>PBAC</b>	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PCR</b>	potencjalnie istotne kryteria (ang. Potentially clinically relevant)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RYS</b>	rysperydon
<b>SAE</b>	ciężkie działania niepożądane
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SER</b>	sertyndol
<b>SGA</b>	leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (ang. second-generation antipsychotics)
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>Skala PSP</b>	Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance Scale)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMD</b>	standaryzowana średnia różnica (ang. standardised mean difference)
<b>SUL</b>	sulpiryd
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZYP</b>	zyprazydon

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>19</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	19
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	20
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35

4.3.	Komentarz Agencji .....	36
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>37</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	40
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji .....	45
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>46</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	46
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	46
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	50
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	51
	Ze względu na brak danych umożliwiających prognozę kształtowania się przyszłych udziałów leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po wprowadzeniu refundacji na BRE, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych. ....	51
6.4.	Komentarz Agencji .....	51
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>59</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>64</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.06.2023 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.650.2023.2.KKL  
PLR.4500.651.2023.2.KKL  
PLR.4500.652.2023.2.KKL  
PLR.4500.653.2023.2.KKL

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - 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.
  - Wnioskowane wskazanie:  
leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Holandia

---

Wnioskodawca

Lundbeck Poland Sp. z o.o.  
ul. Marszałkowska 142  
00-061 Warszawa

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 1 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002863;</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 2 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002870;</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 3 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002887;</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 4 mg, 28, tabl., GTIN: 05038256002894</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	N05AX16 (leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne)
<b>Substancja czynna</b>	brekspiprazol
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Brekspiprazol jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Uważa się, że w farmakologii brekspiprazolu pośredniczy działanie modulujące w układach serotoniny i dopaminy, które łączy częściowo agonistyczne działanie w stosunku do receptorów serotoninowego 5-HT1A i dopaminowego D2 i oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT2A z podobnym dużym powinowactwem do wszystkich tych receptorów (Ki: od 0,1 nM do 0,5 nM). Brekspiprazol wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów noradrenergicznych $\alpha$ 1B/2C z powinowactwem w tym samym pod-nanomolarnym zakresie Ki (Ki: od 0,2 nM do 0,6 nM).
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Brekspiprazol (Rxulti) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	nie dotyczy
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa brekspiprazolu to 1 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. Zakres zalecanej dawki docelowej wynosi od 2 mg do 4 mg raz na dobę. Zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawka brekspiprazolu może być zwiększona do 2 mg raz na dobę w dniach od 5. do 7., a następnie do 4 mg w dniu 8. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 4 mg. <i>Zmiana z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol</i> Podczas zmiany z leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na brekspiprazol należy rozważyć stopniowe krzyżowe dobieranie dawki leku ze stopniowym odstawianiem wcześniej stosowanego leku podczas rozpoczynania leczenia brekspiprazolem.

Poza wnioskowanymi prezentacjami produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol) dopuszczone do obrotu są również inne dawki (0,25 mg oraz 0,5 mg) i wielkości opakowań ww. leku (od 10 do 56 tabl.):

Źródło: ChPL Rxulti, strona EMA (dostęp: 16.08.2023 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy RXULTI jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Konieczność przedkładania okresowych raportów bezpieczeństwa stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs).

Źródło: ChPL Rxulti

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Rxulti (brekspiprazol) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 1 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002863: [redacted]</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 2 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002870: [redacted]</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 3 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002887: [redacted]</li> <li>Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 4 mg, 28, tabl., GTIN: 05038256002894: [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: schizofrenia u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, w ramach refundacji aptecznej.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Rxulti (brekspiprazol).

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdz. 3.1.2. i 6.3.1. niniejszej AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. [redacted]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego). Czas trwania poszczególnych epizodów choroby jest różny, związany z doбором odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

Typy schizofrenii, które można wyodrębnić:

- schizofrenia paranoidalna,
- schizofrenia hebefreniczna,
- schizofrenia katatoniczna,
- schizofrenia nieodróżnicowana,
- schizofrenia rezydualna,

- schizofrenia prosta.

Poza wymienionymi typami schizofrenii wyróżnia się również zaburzenia schizotypowe, które często traktowane są jako osobna kategoria diagnostyczna.

Źródło: AWA Reagli (OT.4330.1.2020)

„Klasyczna dychotomia, koncepcja obowiązująca przez ponad sto lat, dzieliła schizofrenię na postać paranoidalną i postać prostą (zdominowaną przez objawy negatywne). Podział ten w dużej części nadal funkcjonuje w klasyfikacji międzynarodowej ICD-10. Natomiast w amerykańskim systemie diagnostycznym (DSM-5) stosuje się już wymiarowy opis kliniczny”.

Źródło: PTP 2019

### **Epidemiologia**

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Szacuje się, że występuje ona u 1% populacji. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2017 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 – schizofrenia – korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys. Należy zauważyć, że liczba osób, które chorują na schizofrenię może być znacznie większa, gdyż część chorych odmawia leczenia.

Źródło: AWA Reagli (OT.4330.1.2020)

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych zapadalność rejestrowana w roku 2016 dla rozpoznań z grupy „Schizofrenia” wyniosła w Polsce 14,7 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej wyniósł 38,1 na 100 tys. ludności

Źródło: Szulc 2019

### **Rokowanie**

Rokowanie warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego, opieki psychiatrycznej i od otoczenia pacjenta. Dobre rokowanie można rozumieć jako wielowymiarową poprawę, która obejmuje wymiar objawowy (ustąpienie objawów choroby), funkcjonalny (optymalne funkcjonowanie chorego w roli społecznej) oraz subiektywny (dobre samopoczucie chorego, chęć kontynuowania terapii). Główną przyczyną zaostrzeń choroby jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Na pogorszenie stanu zdrowia wpływa niski poziom współpracy z lekarzem lub jej brak, co w konsekwencji prowadzi do niesystematyczności w leczeniu lub jego zakończenia. Szacuje się, że problem ten może dotyczyć 40–80% chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii paranoidalnej. Brak współpracy dotyczy ponad 80% chorych z psychozą.

Zupełne wyleczenie (ustąpienie wszystkich objawów) notuje się w 10–35% przypadków schizofrenii. Tak zwane wyleczenie społeczne (powrót do niezależnego życia w społeczeństwie) jest możliwe w 55–80% przypadków. Niestety, ocenia się, że ok. 10–12% osób, u których rozpoznano schizofrenię, nie osiąga żadnej poprawy po zastosowaniu współczesnych form terapii.

Zgodnie z wynikami badań z różnych ośrodków uważa się, że pacjenci z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie.

Źródło: AWA Reagli (OT.4330.1.2020)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2. analizy problemu decyzyjnego (ADP) wnioskodawcy.

## **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

W toku prac nie występowało o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano żadnych opinii eksperckich.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych;
- strony agencji naukowych opracowujących wytyczne kliniczne.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.08.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 26 lipca 2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne: European Psychiatric Association (EPA), American Psychiatric Association (APA), British Association for Psychopharmacology (BAP), Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP), Canadian Schizophrenia Guidelines.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EPA 2022 (Europa)	<p><u>Rekomendacje dot. leczenia farmakologicznego upośledzenia funkcji poznawczych w schizofrenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są rekomendowane ze względu na ich korzystny profil poznawczy w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (A).</li> <li>• Dla pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych, którym podawane są leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, powinno się rozważyć się przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (A).</li> <li>• Nie wykazano wyraźniej przewagi dla żadnego z leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji nad częściami z tej samej kategorii w odniesieniu do poprawy wyników funkcji poznawczych (B).</li> </ul> <p><i>Stopień rekomendacji:</i></p> <p><i>A- Co najmniej jedno badanie lub przegląd ocenione jako I i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej LUB zbiór dowodów składający się głównie z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</i></p> <p><i>B- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I lub II</i></p> <p><i>C- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II-III, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako II lub III</i></p> <p><i>D- Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i></p> <p><i>I- Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy</i></p> <p><i>II- Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania</i></p> <p><i>III- Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania</i></p> <p><i>IV- Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EPA 2021</b> (Europa)</p>	<p><u>Rekomendacje dot. leczenia farmakologicznego negatywnych symptomów schizofrenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresja, objawy pozytywne i działania niepożądane powinny być leczone u pacjentów z objawami negatywnymi. Leczenie tych problemów powinno być zgodne z dostępnymi wytycznymi leczenia, ponieważ nie ma dowodów popierających szczególne podejście do pacjentów z objawami negatywnymi (B).</li> <li>• U pacjenta z objawami negatywnymi i współistniejącą depresją, należy rozważyć zmianę na lek przeciwpsychotyczny o właściwościach przeciwdepresyjnych (B).</li> <li>• U pacjentów wykazujących objawy negatywne i ze współistniejącą depresją należy rozważyć dodatkowe podawanie antydepresantu (B).</li> <li>• Jeśli dodatkowe leczenie antydepresantem nie skutkuje poprawą związaną z objawami negatywnymi i/lub depresją, należy przerwać leczenie antydepresantem w celu uniknięcia polipragmacji (B).</li> <li>• U pacjentów wykazujących objawy negatywne, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, leczenie lekami przeciwpsychotycznymi może zostać zoptymalizowane przez stosowanie się do istniejących rekomendacji dotyczących zakresu dawki i zmian leków (C).</li> <li>• U pacjentów wykazujących objawy negatywne objawy, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, należy rozważyć próbę terapii klozapiną (B).</li> <li>• Jeśli u pacjenta wykazującego objawy negatywne pojawiają się efekty uboczne pozapiramidalne i/lub wzmożona senność, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego lub zmianę leku na niosący niższe ryzyko takich skutków ubocznych (C).</li> <li>• Pacjentów wykazujących objawy negatywne, którzy leczeni są lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji, należy rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (B).</li> <li>• Pacjentów z objawami negatywnymi, jeśli nie zaobserwuje się poprawy dotyczącej objawów negatywnych po optymalizacji leczenia przeciwpsychotycznego, należy rozważyć dodatkowe leczenie antydepresantem po rozpatrzeniu ryzyka i zysków takiego rozwiązania. Ta rekomendacja dotyczy także pacjentów niewykazujących objawów depresyjnych. Nie można natomiast przedstawić konkretnych rekomendacji dla pacjentów z pierwotnymi objawami negatywnymi. SSRIs** są najintensywniej przebadaną grupą leków, lecz obecnie dostępne dane nie pozwalają na rekomendację konkretnej klasy leków lub pojedynczego leku. Jeśli próba z dodatkowym lekiem przeciwdepresyjnym nie wiąże się z objawów negatywnych i/lub depresji, lek przeciwdepresyjny należy odstawić, aby uniknąć polifarmakoterapii (B).</li> </ul> <p><i>Stopień rekomendacji:</i>  <i>A- Co najmniej jedno badanie lub przegląd ocenione jako I i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej LUB zbiór dowodów składający się głównie z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujący ogólną spójność wyników</i>  <i>B- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako I lub II</i>  <i>C- Materiał dowodowy obejmujący badania i/lub przeglądy ocenione jako II-III, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako II lub III</i>  <i>D- Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i>  <i>I- Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy</i>  <i>II- Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania</i>  <i>III- Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania</i>  <i>IV- Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne</i></p>
<p><b>APA 2021</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące farmakoterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze schizofrenią powinni być leczeni lekami przeciwpsychotycznymi i monitorowani pod kątem skuteczności i skutków ubocznych (1A)</li> <li>• Pacjenci z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych powinni kontynuować leczenie (1A)</li> <li>• Proponowane jest kontynuowanie leczenia tym samym lekiem przeciwpsychotycznym u pacjentów z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (2B)</li> <li>• Pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie należy zastosować klozapinę (1B).</li> </ul> <p><i>Stopień rekomendacji:</i>  <i>Wysoki (A)- wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły nasze zaufanie do szacowanego efektu.</i>  <i>Umiarkowany (B)- umiarkowane zaufanie, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania mogą zmienić oszacowanie.</i>  <i>Niski (C)- niska pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią szacowanie.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  1- rekomendacja  2- sugestia</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>BAP 2020 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Początkowe leczenie lekami przeciwpsychotycznymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwpsychotyczne są pierwszą linią leczenia schizofrenii. Początkowe dawki powinny być niższe od typowych w ustalonej chorobie, ale wystarczające dla zapewnienia skuteczności, czyli dawki w dolnej granicy licencjonowanego zakresu terapeutycznego (B).</li> <li>• Różnice w skuteczności leków przeciwpsychotycznych nie są dobrze udokumentowane w pierwszych epizodach schizofrenii, chociaż niektóre leki (np. olanzapina, amisulpryd, risperidon) mogą działać nieco lepiej niż inne. Profil działań niepożądanych, w tym odpowiedzialność za sedację i niekorzystne skutki metaboliczne, powinien zatem w dużej mierze decydować o wyborze leku przeciwpsychotycznego, w miarę możliwości we współpracy z pacjentem (S).</li> <li>• W przypadku ryzyka lub niepokoju spowodowanego podnieceniem, silnym lękiem, wrogością lub bezsennością benzodiazepiny lub leki przeciwhistaminowe mogą być odpowiednimi środkami wspomagającymi (S).</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po uzyskaniu remisji leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w standardowej dawce znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu na co najmniej 2 lata (B).</li> <li>• Pacjentom należy zaoferować opcję długo działających wstrzykiwanych leków przeciwpsychotycznych do leczenia podtrzymującego biorąc pod uwagę dowody na niższe ryzyko nawrotu (B).</li> <li>• Gdy remisja utrzymuje się przez ponad 2 lata po pojedynczym epizodzie należy zweryfikować, czy leczenie należy kontynuować lub odstawić, chyba że objawy psychotyczne o niskim nasileniu wskazują, że proces psychotyczny nie został w pełni zniesiony (D).</li> <li>• Decyzje dotyczące czasu trwania leczenia podtrzymującego powinny być podejmowane wspólnie przez klinicystę i pacjenta, z uwzględnieniem zalet i wad odstawienia i kontynuacji leczenia, w tym ryzyka nawrotu i skutków ubocznych leczenia (S).</li> </ul> <p><i>Stopień rekomendacji:</i>  <i>A- bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I</i>  <i>B- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii II lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I</i>  <i>C- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I lub II</i>  <i>D- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I, II lub III</i>  <i>S- standard dobrych praktyk</i></p> <p><i>Siła dowodów:</i>  <i>Ia- dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań (RCT)</i>  <i>Ib- dowody z co najmniej jednego badania RCT</i>  <i>Ila- dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji</i>  <i>Ilb- dowody z co najmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego</i>  <i>III- dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne</i>  <i>IV- dowody z raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów</i></p>
<p><b>PTP 2019 (Polska)</b></p>	<p><u>Rekomendacje terapii schizofrenii z objawami negatywnymi</u></p> <p>Po rozpoznaniu objawów negatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku odpowiedzi na leczenie: Kontynuacja leczenia przez następne 2–5 lat Stopniowe redukcowanie dawek leków do minimalnych skutecznych</li> <li>• W przypadku braku odpowiedzi na leczenie:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Brak współpracy</li> <li>b. Brak skuteczności (mimo współpracy)</li> </ol> </li> </ul> <p>W przypadku uporczywego braku współpracy zmiana terapii na długo działające leki przeciwpsychotyczne</p> <p>Po 3 tygodniach zwiększenie dawki leku i psychoterapia, jeśli nadal brak poprawy – zmiana leku      Możliwa zmiana terapii na klozapinę (gdy brak odpowiedzi na leczenie min. 2 lekami przeciwpsychotycznymi, w tym jednym drugiej generacji)      Próba uwrażliwienia na lek przeciwpsychotyczny, np. dodanie leku przeciwdepresyjnego</p> <p><i>Nie podano siły zaleceń</i></p>

<p><b>Canadian Schizophrenia Guidelines 2017 (Kanada)</b></p>	<p><u>W przypadku pierwszego przypadku schizofrenii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne (<i>silna rekomendacja</i>).</li> <li>• Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany przez lekarza wspólnie z pacjentem, w stosownych przypadkach biorąc pod uwagę opinię opiekuna. Należy dostarczyć informacji i przedyskutować prawdopodobne zalety i skutki uboczne każdego leku (<i>silna rekomendacja</i>).</li> <li>• Po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego u pacjenta z pierwszym epizodem psychozy, należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 2 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Ocena dawki i odpowiedzi powinna być monitorowana podczas wczesnej fazy leczenia. Gdy odpowiedź nie jest dobra należy ocenić stosowanie się pacjenta do zaleceń przyjmowania leku oraz stosowanie używek przez pacjenta zanim potwierdzi się brak odpowiedzi. Jeśli brak jest odpowiedzi na leczenie po 4 tygodniach, pomimo optymalizacji dawki, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile nie wystąpią istotne zdarzenia niepożądane (D).</li> <li>• Należy celować w niższy zakres przedziału efektywnej dawki terapeutycznej leku przeciwpsychotycznego u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii i dostosowywać dawkę zgodnie z skutecznością i tolerancją (D).</li> <li>• W przypadku ustąpienia objawów pozytywnych pierwszego epizodu schizofrenii, leczenie podtrzymujące powinno trwać minimalnie 18 miesięcy (D).</li> </ul> <p><u>W przypadku zaostrzenia choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku zwiększenia dawki lub zmiany leku przeciwpsychotycznego w odpowiedzi na zaostrzenie choroby należy kontynuować leczenie przez przynajmniej 4 tygodnie, o ile nie pojawią się problemy związane z tolerancją leku. Gdy odpowiedź jest częściowa, należy ponownie ocenić ją po 8 tygodniach, o ile brak istotnych zdarzeń niepożądanych (D).</li> </ul> <p>W wytycznych zastosowano 2 skale poziomu rekomendacji.</p> <p><i>Stopnie i siły rekomendacji</i>  <u>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</u>  <i>Stopień rekomendacji:</i>  <i>Użyte sformułowanie oznacza pewność, z jaką sformulowano zalecenie (siłę zalecenia).</i>  <b>Interwencje, które muszą (lub nie muszą) być stosowane</b>  <i>Używamy słowa "musi" lub "nie może" tylko wtedy, gdy istnieje prawny obowiązek zastosowania zalecenia. Czasami używamy "musi" (lub "nie może") jeśli konsekwencje niezastosowania się do zalecenia mogą być bardzo poważne lub potencjalnie zagrażające życiu.</i>  <b>Interwencje, które powinny (lub nie powinny) być stosowane: "silne" zalecenie</b>  <i>Używamy "oferować" (i podobnych słów, takich jak "skierować" lub "doradzić"), gdy jesteśmy pewni, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód i będzie opłacalna.</i>  <b>Interwencje, które mogą być stosowane</b>  <i>Używamy "rozważ", gdy jesteśmy pewni, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i będzie opłacalna, ale inne opcje mogą być podobnie opłacalne. inne opcje mogą być podobnie opłacalne. Wybór interwencji, a także to, czy w ogóle ją zastosować, zależy w większym stopniu od pacjenta. prawdopodobnie zależeć od wartości i preferencji pacjenta niż w przypadku silnej rekomendacji.</i></p> <p><u>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</u>  <i>Siła zaleceń:</i>  <b>1++:</b> Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych lub randomizowane badania kontrolowane o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego; <b>1+:</b> Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego; <b>1:</b> Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego. <b>przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane o wysokim ryzyku błędu systematycznego</b>  <b>2++:</b> Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych lub wysokiej jakości badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i stronniczości. z bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; <b>2+:</b> Dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z niskim ryzykiem z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowo-skutkowy; <b>2:</b> Dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z wysokim ryzykiem pomyłki lub stronniczości i lub stronniczością i znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy.  <b>3:</b> Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)  <b>4:</b> Opinia eksperta  <i>Stopień rekomendacji:</i>  <b>A:</b> Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kontrolowane ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+ i mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej oraz populacji docelowej lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1p, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników.  <b>B:</b> zbiór dowodów obejmujący badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub spójność wyników lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ lub 1+.  <b>C:</b> Dowody obejmujące badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań ocenionych jako 1++ lub 1+ wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań ocenionych jako 2++.  <b>D:</b> Dowody na poziomie 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+.  <i>Punkt dobrej praktyki: Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.</i></p>
---	---



### 3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

## 3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 49), obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii w Polsce są:

- amisulpryd;
- aripiprazol;
- kariprazyna (w leczeniu: dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne);
- klozapina;
- lurazydon (w leczeniu: schizofrenii u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji);
- olanzapina;
- kwetiapina;
- rysperydon;
- sertindol;
- sulpiryd;
- zyprazydon.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
aripiprazol, olanzapina, rysperydon, lurazydon, kariprazyna	<p>„Obecnie w Polsce dostępnych jest kilka leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji z leczeniem schizofrenii jako głównym wskazaniem refundacyjnym. Dodatkowo kilka leków pierwszej lub drugiej generacji, stosowanych w leczeniu schizofrenii, jest refundowanych we wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”. Wśród leków refundowanych skutecznością wyróżnia się klozapina, zwłaszcza w przypadku schizofrenii opornej na leczenie. Klozapina jest jednakże w większości przypadków rekomendowana dopiero po wcześniejszym przetestowaniu innych leków przeciwpsychotycznych ze względu na skutki uboczne, które może nieść ze sobą jej stosowanie.</p> <p>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: aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu. Wszystkie komparatory, podobnie jak brekspiprazol, należą do grupy leków drugiej generacji [E-ZDROWIE 2021].</p> <p>Zgodnie z nomenklaturą opartą o neuronaukę (Neuroscience-based Nomenclature; www.nbn2.org), leki przeciwpsychotyczne skategoryzować można jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistów receptora dopaminowego D2: flufenazyina, haloperidol, perfenazyina, pimozyd</li> <li>• Antagonistów receptora dopaminowego D2 i serotoninowego typu 2 (5-HT2): chlorpromazyina, iloperydon, loksapina, lurazydon, olanzapina, tioryzadyna, trifluoperazyina, zyprazydon</li> <li>• Częściowych agonistów receptora dopaminowego D2 i 5-HT1A i antagonistów receptora 5-HT2A: aripiprazol, brekspiprazol, kariprazyna</li> <li>• Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz norepinefryny (NE): asenapina</li> <li>• Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz NE <math>\alpha_2</math>: klozapina, paliperydon, rysperydon</li> <li>• Antagonistów receptorów 5-HT2A, D2 oraz inhibitor transportera wychwytu zwrotnego NE: kwetiapina [APA 2021].</li> </ul> <p>Wybór aripiprazolu, olanzapiny, rysperydonu, lurazydonu oraz kariprazyny pozwala na jednoczesne porównanie brekspiprazolu do leków z tej samej grupy (biorąc pod uwagę mechanizm działania) jak i do leków z dwóch innych grup leków przeciwpsychotycznych”.</p>	<p>W AKL oraz AE wnioskodawcy nie przedstawiono porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Komentarz zamieszczono pod niniejszą tabelą.</p>

Pominięcie w wyborze komparatorów w AKL i AE wnioskodawcy części refundowanych we wnioskowanym wskazaniu substancji jest ograniczeniem analiz wnioskodawcy. Ilość możliwych do zastosowania technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu jest znacznie większa niż wskazał wnioskodawca – pominięto przeprowadzenie porównania brekspiprazolu z substancjami: amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych zaznacza, że „przy wyborze komparatorów zdecydowano się porównać brekspiprazol do leków dołączonych do listy refundacyjnej w ostatnich latach, lurazydonu i kariprazyny. (...) Ponadto porównano brekspiprazol do leków najczęściej refundowanych we wskazaniu schizofrenia w latach 2014-2019: aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu”. Natomiast zdaniem Analityków Agencji zapisy rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wskazują na konieczność porównania wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a nie wybranymi technologiami opcjonalnymi.

W analizach wnioskodawcy występuje niespójność w doborze komparatorów między analizami. W ramach AWB wnioskodawca uwzględnił również koszty innych schematów niż opisane w ramach AKL i AE. Wnioskodawca wskazał, że „W dokumencie AWB uwzględnienie amisulprydu, 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”.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol, BRE) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji”.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią (bez względu na fazę choroby): <ul style="list-style-type: none"> <li>w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.),</li> <li>w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania &gt; 12 tyg.)”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dotyczące pacjentów doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii</li> <li>badania dotyczące populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (rasa biała &lt;50% pacjentów w grupie).</li> </ul>	Brak uwag.
Interwencja	„brekspiprazol (BRE) doustnie w dawkach zgodnych z ChPL”	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji i/lub komparatorów w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych</li> <li>badania dotyczące preparatów w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych – depot;</li> </ul>	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>„arypiprazol (ARY),</li> <li>olanzapina (OLA),</li> <li>lurazydon (LUR),</li> <li>kariprazyna (KAR),</li> <li>rysperydon (RYS),</li> </ul> podawane doustnie (nie analizowano leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych – depot) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [ChPL rysperydon, ChPL arypiprazol, ChPL olanzapina]; <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo”</li> </ul>		Brak wszystkich możliwych do zastosowania, refundowanych technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu. Pominęto porównanie z amisulprydem, klozapiną, kwetiapiną, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Punkty końcowe	„w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>w zakresie skuteczności:               <ul style="list-style-type: none"> <li>PANSS — skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale),</li> <li>CGI-S — skala ogólnego stanu klinicznego (ang. Clinical Global Impressions improvement),</li> <li>CGI-I — skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. Clinical Global Impression–Severity of Illness scale),</li> <li>odpowiedzi na leczenie,</li> <li>częstości nawrotów,</li> <li>hospitalizacji,</li> <li>zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności,</li> <li>zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny;</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>dowolne zdarzenia niepożądane</li> </ul> </li> </ul>	Inne niż wymienione.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	– zgony”		
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza skuteczności eksperymentalnej — randomizowane kontrolowane badania kliniczne,</li> <li>• analiza bezpieczeństwa — kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne</li> </ul> Opracowania wtórne:           „opracowania zawierające przynajmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• porównania bezpośrednie na podstawie metaanaliz wyników badań pierwotnych,</li> <li>• porównania pośrednie na podstawie metaanaliz sieciowych”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</li> <li>• listy do redakcji;</li> <li>• opisy przypadków, serie przypadków;</li> <li>• protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).</li> </ul>	Brak uwag.
Inne kryteria	„publikacje w języku polskim lub angielskim”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;</li> <li>• opracowania zawierające wyłącznie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</li> <li>– badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia;</li> <li>– badania dotyczące grupy &lt; 20 pacjentów;</li> </ul> </li> <li>• brak publikacji pełnotekstowej.</li> </ul>	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library, dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu. Ponadto, w celu odnalezienia opracowań wtórnych, przeszukano strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (lista przeszukanych stron znajduje się w rozdz. 2.1.1. AKL wnioskodawcy). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 3 sierpnia 2023 r. dla wyszukiwania badań pierwotnych oraz 18 stycznia 2023 r. dla opracowań wtórnych.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały na drodze dyskusji, do czasu osiągnięcia konsensusu, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca wskazał, iż osiągnięto pełną zgodność pomiędzy analitykami wnioskodawcy dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 13-14.06.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją: STEP 203, w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii BRE względem ARY.

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono także badanie jednoramienne dla BRE: ZENITH, do którego włączani byli pacjenci biorący wcześniej udział w jednym z 3 badań RCT (porównanie BRE vs PLC: badania BEACON, EQUATOR oraz VECTOR) oraz pacjenci, którzy nie uczestniczyli wcześniej w badaniu dotyczącym BRE.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z pozostałymi wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami, w celu przedstawienia porównania skuteczności i bezpieczeństwa BRE względem OLA, RYS, LUR i KAR, do AKL wnioskodawcy włączono 12 przeglądów systematycznych i 1 raport HTA:

- 8 opracowań dotyczących leczenia ostrych objawów schizofrenii:
  - Huhn 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu porównania dostępnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA, w tym: BRE, ARY, OLA, KAR, LUR i RYS) i 17 leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji (FGA) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaostrzeniem objawów schizofrenii;
  - Leucht 2017 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności, tolerancji, a także jakości życia i funkcjonowania w przypadku stosowania leków przeciwpsychotycznych (w tym BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS) w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią w ostrej fazie;
  - Kishi 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w dobowych dawkach 4 mg i 2 mg w leczeniu ostrej schizofrenii;
  - Kishi 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu porównania ARY z BRE w zakresie oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji w leczeniu pacjentów z ostrymi objawami schizofrenii;
  - Miura 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT, przeprowadzony w celu oceny skuteczności leków przeciwpsychotycznych w zakresie objawów depresyjnych w leczeniu ostrych objawów schizofrenii oraz zbadanie zależności między działaniem przeciwdepresyjnym leków przeciwpsychotycznych a wpływem na inne domeny objawów schizofrenii;
  - Phalgunie 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BRE, LUR i kariprazyny względem placebo w leczeniu schizofrenii;
  - Reyad 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa terapii BRE u dorosłych pacjentów cierpiących na różne schorzenia psychiczne;
  - Pillinger 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie preparatów przeciwpsychotycznych (w tym: BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS+PAL<sup>1</sup>) w leczeniu schizofrenii pod kątem wpływu stosowania poszczególnych leków na masę ciała, wskaźnik masy ciała (BMI) i wskaźniki metaboliczne;
- 2 opracowania dotyczące leczenia podtrzymującego:
  - Ostuzzi 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i długo działających leków przeciwpsychotycznych w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii;
  - Schneider-Thoma 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową badań RCT, dotyczących doustnych i długo działających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach, w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią;
- 2 opracowania dotyczące leczenia ogólnego schizofrenii:
  - Chow 2020, którego celem była ocena częstości występowania akatyzi w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym BRE, ARY i RYS u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i dużym zaburzeniem depresyjnym;

<sup>1</sup> Paliperidon (PAL) jest aktywnym metabolitem RYS, w związku z tym w publikacji Pillinger 2020 wyniki dla RYS i PAL przedstawiono łącznie.

- Demyttenaere 2019 – przegląd systematyczny, którego celem było porównanie częstości występowania akatyzi w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych (w tym BRE) w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD), a także zbadanie cech charakterystycznych badań, wyjaśniających różnice w częstości występowania akatyzi między poszczególnymi badaniami;
- raport HTA: CADTH 2017, w ramach którego przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w porównaniu z wybranymi preparatami przeciwpsychotycznymi II generacji, w tym: ARY, OLA, LUR i RYS.

Ponadto, wnioskodawca włączył do AKL 4 badania z randomizacją, porównujących BRE z placebo: BEACON, EQUATOR, LIGHTHOUSE oraz VECTOR.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STEP 203</b> NCT00905307 (Kane 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Development &amp; Commercialization, Inc. Quintiles, Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (USA, Bułgaria, Chorwacja, Indie, Korea, Filipiny, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Tajwan, Ukraina), wieloośrodkowe (73 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie porównujące BRE z ARY u dorosłych pacjentów ze schizofrenią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba ramion: 4;</li> <li>• typ hipotezy: <i>superiority</i>;</li> <li>• okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>– okres leczenia: 6 tyg.;</li> <li>– dalsza obserwacja: 30 dni (+ 2) dni po ostatniej dawce leku;</li> </ul> </li> <li>• interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>– BRE 0,25 mg: raz dziennie przez 6 tyg.,</li> <li>– BRE 1 mg: (<math>\pm</math> 0,5 mg*) raz dziennie</li> <li>– BRE 2,5 mg (<math>\pm</math> 0,5 mg*): raz dziennie,</li> <li>– BRE 5 mg (<math>\pm</math> 1 mg*): raz dziennie,</li> <li>– ARY 15 mg (<math>\pm</math> 5 mg*): raz dziennie.</li> </ul> </li> </ul> <p>* Po minimum 2 tyg. stosowania określonej dawki, lekarz prowadzący mógł na podstawie oceny klinicznej zlecić zwiększenie dawki, jeśli uznał to za konieczne dla zwiększenia skuteczności terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</li> <li>• osoby, które były ostatnio hospitalizowane (tj. &lt; 14 dni przed badaniem przesiewowym) lub które odniosłyby korzyść z hospitalizacji z powodu ostrego nawrotu schizofrenii;</li> <li>• osoby doświadczające ostrego zaostrzenia objawów psychotycznych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z pierwszym epizodem schizofrenii.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRE 0,25 mg: 42,</li> <li>• BRE 1 mg: 89,</li> <li>• BRE 2,5 mg: 90,</li> <li>• BRE 5 mg: 93,</li> <li>• ARY 15 mg: 50.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 6 tyg.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku w podskali PANSS objawów pozytywnych od wartości początkowej do 6 tyg.;</li> <li>• zmiana wyniku w podskali PANSS objawów negatywnych od wartości początkowej do 6 tyg.;</li> <li>• zmiana wyniku w skali PSP od wartości początkowej do 6 tyg.;</li> <li>• zmiana wyniku w skali CGI-S od wartości początkowej do 6 tyg.;</li> <li>• poprawa w skali CGI-I;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności lub przejście do badania otwartego;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>ZENITH</b> NCT01397786 (Forbes 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Development &amp; Commercialization, Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (USA, Kanada, Kolumbia, Chorwacja, Japonia, Korea, Łotwa, Malesja, Meksyk, Filipiny, Polska, Puerto Rico, Rumunia, Rosja, Serbia, Słowacja, Tajwan, Turcja, Ukraina), wieloośrodkowe (148 ośrodków, w tym 4 ośrodki w Polsce), jednoramienne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BRE u pacjentów ze schizofrenią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji: 52 tyg.;</li> <li>• interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>– BRE: 2 mg/d (lub 1-4 mg/dobę w przypadku pacjentów z badania</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat, z rozpoznaniem schizofrenii, zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR;</li> <li>• Pacjenci ambulatoryjni podczas ostatniej wizyty w badaniu 331-10-230 lub 331-10-231;</li> <li>• Chęć odstawienia wszystkich prohibicyjnych leków psychotropowych, aby spełnić wymagania protokołu przed okresem próbnym i w jego trakcie.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji (spontaniczne zgłoszenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, klinicznych testów laboratoryjnych, badania fizykalnego, funkcji życiowych, BMI i EKG).</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku od wartości początkowej do dnia wizyty, w skali: <ul style="list-style-type: none"> <li>– PANSS</li> <li>– CGI-S</li> </ul> </li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	EQUATOT na podstawie ich ostatniej przyjętej dawki). Dawka mogła być modyfikowana w zakresie 1-4 mg/d.	<u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • osoby z pierwszym epizodem schizofrenii.  <u>Liczba pacjentów:</u> 1 072.	– CGI-I – PSP • wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowany jako zmiana w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku PANSS $\geq 30\%$ lub wyniku CGI-I o 1 lub 2); • wskaźnik przerwania leczenia z powodu braku skuteczności.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.3. oraz 18. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 4.3. oraz 18. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (patrz rozdz. 4.5. oraz 13. AKL wnioskodawcy). Ocenę badania jednoramiennego przeprowadzono skali NICE. Natomiast przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR II (patrz rozdz. 17. AKL wnioskodawcy). Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

**Tabela 8. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (Risk of Bias 2)**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu
STEP 203	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ocenił ryzyko błędu systematycznego w badaniu STEP 203 jako niskie we wszystkich domenach.

Badanie ZENITH oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (punkty odjęto za brak prospektywnego charakteru badania i brak stwierdzenia, że rekrutacja odbyła się w sposób konsekwentny).

Większość włączonych do AKL wnioskodawcy przeglądów systematycznych oceniono jako przeglądy krytycznie niskiej jakości (Demyttenaere 2019, Huhn 2019, Kishi 2018, Miura 2021, Phalguni 2022, Reyad 2020), natomiast 3 przeglądy sklasyfikowano jako niskiej jakości (Kishi 2020, Leucht 2017, Schneider-Thoma 2022) oraz również 2: jako umiarkowanej jakości (Ostuzzi 2022, Pillinger 2020).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorami OLA, KAR, LUR i RYS, a także tylko jedno bezpośrednie porównanie BRE i ARY (STEP 203). W badaniu tym ARY stanowił jednak wyłącznie komparator kontrolny dla placebo, a dostępne dane umożliwiały porównanie wyłącznie dla BRE w dawce 2,5 mg/dobę, podczas gdy zgodnie z ChPL zalecana dawka preparatu wynosi od 2 do 4 mg/dobę w zależności od decyzji lekarza [ChPL Rxulti].

Dlatego dla opracowania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorami konieczne było przedstawienie właściwych porównań pośrednich. (...), analizę kliniczną w ramach oceny stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych oparto na opracowaniach wtórnych oraz ich aktualizacji o wyniki badań klinicznych opublikowanych w późniejszym terminie”;

- „Kolejnym ograniczeniem w niniejszej analizie była konieczność zwiększenia swoistości kryteriów włączenia w zakresie metodyki wynikająca z bardzo dużej liczby odnalezionych przeglądów systematycznych. Ostatecznie przegląd ograniczono do opracowań wtórnych zawierające przynajmniej jedno z poniższych:
  - porównania bezpośrednie na podstawie metaanaliz wyników badań pierwotnych,
  - porównania pośrednie na podstawie metaanaliz sieciowych lub
  - rankingi preparatów”;

- „Istotnym ograniczeniem jest także fakt, iż włączone do analizy opracowania wtórne różniły się w zakresie metodologii przeglądu, a także odbywały się w różnych okresach czasowych. W związku z tym opracowania starsze, jak np. Leucht 2017, nie uwzględniały wszystkich dostępnych obecnie danych, co mogło wpływać negatywnie na wnioskowanie dotyczące porównania BRE vs analizowane komparatory. Analizując wyniki opracowań pod uwagę należy wziąć fakt, iż jak wskazali autorzy publikacji Leucht 2017, badania z udziałem BRE przeprowadzono znacznie później w porównaniu z pozostałymi preparatami objętymi analizą, czego efektem może być niska pozycja leku w rankingach skuteczności. W ujętym w analizie badaniu LIGHTHOUSE obserwowano wyjątkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie placebo, czego efektem jest brak wykazania przewagi BRE vs placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego (co jest niespójne z wynikami pozostałym zaprezentowanych w niniejszym rozdziale opracowań wtórnych). Wyniki tego badania dodatkowo mogą obniżać pozycję BRE w rankingach skuteczności.”
- „Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż większość włączonych opracowań wtórnych otrzymała ogólnie krytycznie niską ocenę w skali AMSTAR 2, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała jednak głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań) (...). Ponadto kilka spośród analizowanych opracowań uzyskało niską (Kishi 2020, Leucht 2017 i Schneider-Thoma 2022) lub umiarkowaną ocenę (Ostuzzi 2022 i Pillinger 2020) w skali”;
- „Ponadto obserwowano różnice w zakresie badań pierwotnych ujętych w poszczególnych metaanalizach i porównaniach (...), co również mogło mieć wpływ na otrzymywane wyniki analiz. W większości z ujętych przeglądów do analizy włączano badania pierwotne dotyczące pacjentów o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. Ishigooka 2018 dotyczące wyłącznie populacji japońskiej). (...) Autorzy przeglądów w części opracowań rozważali wpływ wykluczenia badań wywołujących heterogeniczność (Ishigooka 2018) na wyniki całej analizy w dodatkowych analizach wrażliwości. W większości przypadków usunięcie wyników dotyczących populacji japońskiej nie wpływało znacząco na wyniki końcowe”;
- „Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż w poszczególnych opracowaniach autorzy raportowali wielkości efektów w sposób indywidualny, co w znaczącym stopniu utrudniało wnioskowanie. W związku z czym w niniejszej analizie dokonano przekształcenia niektórych wyników, tak aby możliwa była ich jednoczesna interpretacja”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) w publikacji Huhn 2019 zostały przedstawione dla komparatorów względem BRE, w związku z czym konieczne było przekształcenie wartości SMD/RR.
- W publikacjach Chow 2020 i Demyttenaere 2019 włączano badania z szerszą populacją niż populacja wnioskowana (tj. badania obejmowały pacjentów ze schizofrenią, ale także zaburzeniem dwubiegunowym lub MDD).

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Nie wskazano.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W tabeli 38. w AKL wnioskodawcy zamieniono między sobą nazwy badań: STEP 203 (NCT00905307) i EQUATOR (NCT01668797).



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Definicje poszczególnych skali, wykorzystanych do oceny skuteczności BRE w leczeniu schizofrenii przedstawiono w rozdz. 3.4. AKL wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badań pierwotnych dla porównań BRE vs ARY oraz BRE vs placebo (PLC), a także wyniki dla porównania BRE względem pozostałych komparatorów zaczerpnięte z opracowań wtórnych. Ze względu na fakt, iż w Polsce aktualnie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu aktywne komparatory, w niniejszej AWA pominięto przedstawienie wyników dla porównania BRE vs PLC. Wyniki te znajdują się w rozdz. 4.6.1. AKL wnioskodawcy.

Porównanie BRE względem pozostałych komparatorów, tj. OLA, LUR, KAR i RYS, przedstawiono na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych. W AKL wnioskodawcy przedstawiono porównanie poszczególnych substancji (BRE, ARY, OLA, LUR, KAR i RYS) względem placebo, porównanie różnych poszczególnych dawek BRE, a także ranking poszczególnych preparatów. Jak wskazał wnioskodawca, w odniesieniu do publikacji Huhn 2019: „w przypadku części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami (ang. pairwise meta-analysis) dla porównania ARY vs BRE”. W publikacjach Huhn 2018, Ostuzzi 2022, Pillinger 2020 i Schneider-Thoma 2022 niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (tj. BRE vs komparator zamiast komparator vs BRE).

W związku z powyższym, a także faktem, iż placebo nie stanowi komparatora dla BRE, a dla porównania BRE vs ARY odnaleziono badanie bezpośrednie, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki porównania pośredniego wyłącznie dla BRE vs OLA, LUR, KAR i RYS. Pozostałe wyniki zaczerpnięte z opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 3.4.1., 3.4.1. 3.4.3. oraz 5. AKL wnioskodawcy.

#### Porównanie bezpośrednie: BRE vs ARY

W badaniu STEP 203 wyniki dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych przedstawiono dla BRE stosowanego w dawkach: 0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg, a także dla ARY i placebo. W niniejszej AWA, ze względu na wnioskowany sposób dawkowania BRE (patrz rozdz. 3.1.1.1., tab. 1. w niniejszej AWA) przedstawiono wyniki dla BRE stosowanego w dawkach: 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg.

#### Skala PANSS

W badaniu STEP 203, w 6 tygodniowym okresie obserwacji, zarówno dla BRE stosowanego w dawce 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg, w porównaniu z ARY nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skali PANSS względem wartości początkowych (*baseline*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności: zmiana wyników w skali PANSS względem *baseline*, BRE vs ARY, okres obserwacji: 6 tyg. [STEP 203 (clinicaltrials.gov)]**

Punkt końcowy	Zmiana wyników względem <i>baseline</i>		MD* (95% CI)	
	BRE	ARY N=50		
<b>BRE 1 mg (N=88)</b>				
Zmiana wyników w skali PANSS względem początku badania, różnica (SD)	wyn k całkowity	-18,73 (20,27)	-17,98 (21,32)	-0,75 (-7,92; 6,42)**
	objawy pozytywne	-5,97 (7,12)	-6,60 (7,16)	0,63 (-1,85; 3,11)**
	objawy negatywne [BRE: N=89]	-3,61 (5,15)	-3,00 (5,74)	-0,61 (-2,47; 1,25)**

Punkt końcowy		Zmiana wyników względem <i>baseline</i>		MD* (95% CI)
		BRE	ARY N=50	
<b>BRE 2,5 mg (N=90)</b>				
Zmiana wyników w skali PANSS względem początku badania, różnica (SD)	wynik całkowity	-16,19 (18,55)	-17,98 (21,32)	1,79 (-5,25; 8,83)
	objawy pozytywne	-4,94 (6,17)	-6,60 (7,16)	1,66 (-0,59; 3,91)
	objawy negatywne	-3,84 (5,09)	-3,00 (5,74)	-0,84 (-2,67; 0,99)
<b>BRE 5 mg (N=92)</b>				
Zmiana wyników w skali PANSS względem początku badania, różnica (SD)	wynik całkowity	-18,25 (20,49)	-17,98 (21,32)	-0,27 (-7,51; 6,97)
	objawy pozytywne	-5,98 (6,72)	-6,60 (7,16)	0,62 (-1,75; 2,99)
	objawy negatywne	-3,99 (5,40)	-3,00 (5,74)	0,99 (-2,89; 0,91)

\* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; \*\* obliczenia własne analityka Agencji

### Skale CGI-S, PSP, CGI-I

W 6 tygodniowym okresie obserwacji, dla BRE stosowanego w dawce 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg, w porównaniu z ARY nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skalach: CGI-S, PSP i CGI-I względem wartości początkowych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: zmiana wyników w skalach CGI-S, PSP i CGI-I względem *baseline*, BRE vs ARY, okres obserwacji: 6 tyg. [STEP 203 (clinicaltrials.gov)]**

Punkt końcowy		Zmiana wyników względem <i>baseline</i>		MD* (95% CI)
		BRE	ARY N=50	
<b>BRE 1 mg</b>				
Zmiana wyników względem początku badania, różnica (SD)	CGI-S [BRE: N=88]	-0,99 (1,29)	-1,00 (1,21)	0,01 (-0,43; 0,45)**
	PSP [BRE: N=86]	11,36 (14,84)	10,66 (13,13)	0,7 (-4,26; 5,66)**
	CGI-I [BRE: N=88]	3,08 (1,58)	3,04 (1,52)	0,04 (-0,50; 0,58)**
<b>BRE 2,5 mg</b>				
Zmiana wyników względem początku badania, różnica (SD)	CGI-S [BRE: N=90]	-0,87 (1,11)	-1,00 (1,21)	0,13 (-0,27; 0,53)
	PSP [BRE: N=84]	10,67 (15,21)	10,66 (13,13)	0,01 (-5,06; 5,08)
	CGI-I [BRE: N=90]	3,17 (1,45)	3,04 (1,52)	0,13 (-0,38; 0,64)
<b>BRE 5 mg</b>				
Zmiana wyników względem początku badania, różnica (SD)	CGI-S [BRE: N=92]	-1,10 (1,24)	-1,00 (1,21)	-0,10 (-0,52; 0,32)
	PSP [BRE: N=90]	12,17 (14,72)	10,66 (13,13)	1,51 (-3,39; 6,41)
	CGI-I [BRE: N=92]	3,04 (1,50)	3,04 (1,52)	0,00 (-0,52; 0,52)

\* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; \*\* obliczenia własne analityka Agencji

### Odpowiedź na leczenie

W badaniu STEP 203 (okres obserwacji: 6 tyg.), dla porównania BRE (stosowanego w dawkach: 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg) z ARY nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie, okres obserwacji: 6 tyg. [STEP 203 (clinicaltrials.gov)]**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)
	BRE	ARY		
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	<b>BRE 1 mg</b>			
	51**/89 (57,3%)	30*/50 (60,0%)	0,89 (0,44; 1,81)** p=0,757	-0,03 (-0,20; 0,14)** p=0,756
	<b>BRE 2,5 mg</b>			
	42*/90 (46,7%)	30*/50 (60,0%)	0,58 (0,29; 1,18) p=0,132	-0,13 (-0,30; 0,04) p=0,125
	<b>BRE 5 mg</b>			
	48*/93 (51,6%)	30*/50 (60,0%)	0,71 (0,35; 1,43) p=0,338	-0,08 (-0,25; 0,09) p=0,332

\* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; \*\* obliczenia własne analityka Agencji

## Porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS

### Leczenie ostrych objawów schizofrenii

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały istotną statystycznie wyższość OLA nad BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także funkcjonowania społecznego. RYS osiągnął znacząco lepsze wyniki niż BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS oraz objawów pozytywnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BRE a LUR i KAR w zakresie skuteczności leczenia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR i RYS, leczenie ostrych objawów schizofrenii [Huhn 2019]**

Punkt końcowy	Publikacja	Metaanaliza sieciowa [SMD (95% CrI)] <sup>^</sup>			
		BRE vs OLA	BRE vs LUR	BRE vs KAR	BRE vs RYS
Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS	Huhn 2019	<b>0,30 (0,15; 0,45)</b>	0,11 (-0,07; 0,29)	0,09 (-0,11; 0,29)	<b>0,29 (0,14; 0,45)</b>
Redukcja objawów pozytywnych		<b>0,36 (0,21; 0,51)</b>	0,16 (-0,03; 0,34)	0,13 (-0,06; 0,32)	<b>0,44 (0,29; 0,59)</b>
Redukcja objawów negatywnych		<b>0,20 (0,08; 0,32)</b>	0,04 (-0,11; 0,19)	0,07 (-0,09; 0,23)	0,12 (0,00; 0,24)
Redukcja objawów depresyjnych		<b>0,21 (0,06; 0,37)</b>	0,04 (-0,13; 0,22)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,07 (-0,11; 0,24)
Funkcjonowanie społeczne		<b>0,28 (0,04; 0,52)</b>	0,20 (-0,13; 0,51)	bd	-0,35 (-0,77; 0,08)

<sup>^</sup> SMD < 0 faworyzuje BRE; SMD > 0 faworyzuje terapię komparatorem.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki rankingu skuteczności substancji (poszczególne substancje porównywano z PLC) w leczeniu ostrych objawów schizofrenii.

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: ranking substancji w oparciu o porównania z PLC, leczenie ostrych objawów schizofrenii [Huhn 2019, Leucht 2017, Miura 2021]**

Wektor	Punkt końcowy	Huhn 2019		Leucht 2017		Miura 2021	
↓	Całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI)	OLA	<b>-0,56 (-0,62; -0,50)</b>	RYS	<b>-0,58 (-0,68; -0,47)</b>	OLA	<b>-0,54 (-0,68; -0,41)</b>
		RYS	<b>-0,55 (-0,62; -0,48)</b>	OLA	<b>-0,55 (-0,65; -0,46)</b>	KAR	<b>-0,40 (-0,59; -0,20)</b>
		ARY	<b>-0,41 (-0,50; -0,32)</b>	ARY	<b>-0,39 (-0,53; -0,26)</b>	ARY	<b>-0,39 (-0,62; -0,16)</b>
		LUR	<b>-0,36 (-0,48; -0,24)</b>	LUR	-0,35 (-0,49; 0,21)	RYS	<b>-0,38 (-0,54; -0,21)</b>
		KAR	<b>-0,34 (-0,49; -0,20)</b>	KAR	<b>-0,35 (-0,52; -0,17)</b>	LUR	<b>0,33 (-0,52; -0,13)</b>
		BRE	<b>-0,26 (-0,39; -0,12)</b>	BRE	<b>-0,27 (-0,48; -0,06)</b>	BRE	<b>0,26 (-0,36; -0,16)</b>
↓	Funkcjonowanie społeczne, SMD (95% CI)	OLA	<b>-0,53 (-0,73; -0,33)</b>	LUR	<b>-0,45 (-0,83; -0,06)</b>	b.d.	
		LUR	<b>-0,44 (-0,72; -0,16)</b>	OLA	<b>-0,43 (-0,69; -0,15)</b>		
		BRE	<b>-0,25 (-0,38; -0,12)</b>	RYS	-0,38 (-0,82; 0,05)		
		ARY	-0,23 (-0,55; 0,09)	BRE	<b>-0,23 (-0,45; -0,01)</b>		
		RYS	0,10 (-0,33; 0,52)	ARY	-0,22 (-0,63; 0,19)		
↓	Odpowiedź na leczenie, RR (95% CI)	OLA	<b>1,23 (1,19; 1,26)</b>	OLA	<b>2,17 (1,74; 2,77)</b>	b.d.	
		RYS	<b>1,48 (1,34; 1,66)</b>	RYS	<b>1,90 (1,52; 2,41)</b>		
		ARY	<b>1,18 (1,12; 1,23)</b>	LUR	<b>1,63 (1,27; 2,13)</b>		
		KAR	<b>1,16 (1,04; 1,23)</b>	ARY	<b>1,62 (1,29; 2,04)</b>		
		LUR	<b>1,13 (1,04; 1,20)</b>	KAR	<b>1,42 (1,05; 1,94)</b>		
		BRE	<b>1,11 (1,01; 1,19)</b>	BRE	1,33 (0,94; 1,88)		
↓	CGI-S, SMD (95% CI)	b.d.		b.d.		RYS	<b>-0,42 (-0,61; -0,23)</b>
						KAR	<b>-0,37 (-0,56; -0,17)</b>
						LUR	<b>-0,34 (-0,50; -0,17)</b>
						ARY	<b>-0,33 (-0,56; -0,10)</b>
						OLA	<b>-0,29 (-0,50; -0,08)</b>
						BRE	<b>-0,22 (-0,31; -0,12)</b>

Pozostałe wyniki rankingu skuteczności poszczególnych substancji w leczeniu ostrych objawów schizofrenii przedstawiono w rozdz. 5.1.2. AKL wnioskodawcy.

### Leczenie podtrzymujące schizofrenii

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały wykazały brak istotnych różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. nawrotów choroby. Natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a nad LUR, KAR i RYS w zakresie oceny funkcjonowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) BRE vs OLA, LUR, KAR i RYS, leczenie podtrzymujące schizofrenii [Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022]**

Punkt końcowy	Publikacja	Metaanaliza sieciowa			
		BRE vs OLA	BRE vs LUR	BRE vs KAR	BRE vs RYS
Nawroty choroby, RR (95% CI) <sup>^</sup>	Ostuzzi 2022	1,31 (0,60; 2,87)	0,56 (0,24; 1,30)	0,62 (0,26; 1,52)	0,79 (0,36; 1,73)
Nawroty choroby, RR (95% CrI) <sup>^</sup>	Schneider-Thoma 2022	2,72 (0,45; 5,41)	0,94 (0,14; 1,82)	1,08 (0,11; 1,96)	1,90 (0,33; 3,76)
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI) <sup>^</sup>	Ostuzzi 2022	<b>-3,51 (-4,41; -2,62)</b>	<b>-2,56 (-3,57; -1,55)</b>	<b>-3,59 (-4,60; -2,58)</b>	<b>-3,59 (-4,49; -2,68)</b>
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI) <sup>#</sup>	Ostuzzi 2022	0,62 (-1,26; 2,51)	<b>2,17 (0,88; 3,45)</b>	<b>1,39 (0,16; 2,62)</b>	<b>1,88 (0,53; 3,24)</b>
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CrI) <sup>#</sup>	Schneider-Thoma 2022	–	-0,10 (-0,66; 0,46)	0,20 (-0,36; 0,77)	0,42 (-0,24; 1,1)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI) <sup>^</sup>	Ostuzzi 2022	1,84 (0,28; 12,18)	1,56 (0,22; 11,17)	1,56 (0,22; 11,17)	1,22 (0,18; 8,08)

<sup>^</sup> Wartości < 0 faworyzują BRE; wartości > 0 faworyzują komparator; RR < 1 faworyzuje BRE; RR > 1 faworyzuje komparator.

<sup>#</sup> Wartości > 0 faworyzują BRE; wartości < 0 faworyzują komparator.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki rankingu skuteczności substancji (poszczególne substancje porównywano z PLC) w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: ranking substancji w oparciu o porównania z PLC, leczenie podtrzymujące schizofrenii [Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022]**

Wektor	Punkt końcowy	Ostuzzi 2022 (95% CI)		Schneider-Thoma 2022 (95% CrI)	
↓	Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD	BRE	<b>-4,27 (-5,13; -3,42)</b>	b.d.	
		LUR	<b>-1,71 (-2,26; -1,16)</b>		
		OLA	<b>-0,76 (-1,03; -0,49)</b>		
		KAR	<b>-0,68 (-1,22; -0,14)</b>		
		RYS	<b>-0,68 (-0,99; -0,38)</b>		
		ARY	<b>-0,56 (-0,92; -0,20)</b>		
↓	Nawroty choroby, RR	OLA	<b>0,27 (0,20; 0,35)</b>	OLA	<b>0,20 (0,09; 0,38)</b>
		BRE	<b>0,35 (0,17; 0,73)</b>	RYS	<b>0,29 (0,14; 0,49)</b>
		ARY	<b>0,39 (0,28; 0,53)</b>	ARY	<b>0,32 (0,14; 0,56)</b>
		RYS	<b>0,45 (0,33; 0,60)</b>	BRE	<b>0,48 (0,12; 0,95)</b>
		KAR	<b>0,56 (0,34; 0,95)</b>	LUR	0,63 (0,25; 1,02)
		LUR	<b>0,63 (0,41; 0,97)</b>	KAR	0,65 (0,16; 1,14)
↓	Objawy ogólne, SMD	b.d.		OLA	<b>-0,93 (-1,31; -0,56)</b>
				RYS	<b>-0,85 (-1,22; -0,49)</b>
				LUR	<b>-0,52 (-0,92; -0,13)</b>
				ARY	<b>-0,51 (-0,88; -0,13)</b>
				KAR	-0,49 (-1,01; 0,02)

Wektor	Punkt końcowy	Ostuzzi 2022 (95% CI)		Schneider-Thoma 2022 (95% CrI)	
				BRE	-0,42 (-0,93; 0,09)
↓	Ocena funkcjonowania, SMD	BRE	<b>1,92 (1,00; 2,85)</b>	RYS	<b>0,76 (0,25; 1,3)</b>
		OLA	1,30 (-0,34; 2,94)	KAR	<b>0,55 (0,14; 0,95)</b>
		KAR	0,53 (-0,28; 1,34)	ARY	0,49 (-0,01; 1)
		RYS	0,04 (-0,95; 1,03)	BRE	0,35 (-0,06; 0,75)
		LUR	-0,24 (-1,14; 0,65)	LUR	0,25 (-0,14; 0,63)

### Skuteczność długookresowa BRE (badanie jednoramienne ZENITH)

Długookresowe wyniki (okres obserwacji: 52 tyg.) badania ZENITH są zbieżne z wynikami badania STEP 203: stosowanie BRE u pacjentów ze schizofrenią przyczynia się do redukcji wyniku w skali PANSS i CGI-S, a także zwiększenia wyników uzyskiwanych w skalach PSP i CGI-I.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności długookresowej BRE: okres obserwacji: 52 tyg. [ZENITH (Forbes 2018)]**

Punkt końcowy		BRE	
		Średnia, baseline N=1 024	MD (SD) po 52 tyg. względem baseline N=410
Skala PANSS	wyn k całkowity	68.5 (17.1)	-12.2 (15.0)
	objawy pozytywne	16.3 (5.4)	-3.6 (4.8)
	objawy negatywne	19.0 (5.3)	-2.8 (4.6)
	komponent wzbudzony	8.6 (3.3)	-1.5 (3.2)
Skala PANSS, czynnik Mardera	objawy pozytywne	20.2 (6.1)	-4.2 (5.4)
	objawy negatywne	17.6 (5.4)	-2.8 (4.4)
	Zdezorganizowane myśli	16.7 (4.9)	-2.9 (4.0)
	niekontrolowana wrogość / podniecenie	6.6 (2.8)	-1.1 (2.7)
	lęk / depresja	7.3 (3.0)	-1.2 (2.9)
Skala CGI-S		3.5 (0.9)	-0.6 (0.9)
Skala CGI-I		NA	2.6 (1.1)
Skala PSP		58.8 (12.8) <sup>b</sup>	7.7 (11.0) <sup>a</sup>
Odpowiedź na leczenie (redukcja ≥ 30% w skali PANSS względem <i>baseline</i> lub wyn k w skali CGI-I=1 lub 2)		NA	354/1031 (34.3) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> n=404;

<sup>b</sup> n=1 015;

<sup>c</sup> liczba pacjentów, którzy spełnili kryteria / całkowita liczba pacjentów, którzy przyjęli dawkę BRE w czasie badania (%).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie: BRE vs ARY

Wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej na podstawie badań pierwotnych, przedstawił punkty końcowe, „które w przynajmniej jednym badaniu występowały u minimum 5% badanych w grupie interwencji, tj. w grupie brekspiprazolu oraz były raportowane w co najmniej dwóch spośród włączonych badań”. W niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników porównania BRE vs PLC, w związku z tym poniżej przedstawiono wyniki porównania BRE vs ARY dla punktów końcowych, które raportowano u co najmniej 5% pacjentów stosujących BRE (niezależnie od dawki).

W badaniu STEP 203, w 6 tyg. okresie obserwacji, dla żadnej z ocenianych dawek BRE (tj. 1 mg, 2,5 mg, 5 mg) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z ARY w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) czy przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. W żadnym z porównywanych ramion badania (tj. BRE 1 mg, BRE 2,5 mg, BRE 5 mg i ARY) nie raportowano zgonów.

Spośród poszczególnych AEs wykazano w grupie BRE 5 mg istotnie statystycznie częstsze występowanie akatyzzji niż w grupie ARY (NNH=10). Dla pozostałych raportowanych poszczególnych AEs nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami (tj. BRE 1 mg / 2,5 mg / 5 mg vs ARY).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs raportowane u  $\geq 5\%$  pacjentów w grupie BRE, BRE vs ARY, okres obserwacji: 6 tyg. [STEP 203 (clinicaltrials.gov)]**

Punkt końcowy		n/N (%)		OR* (95% CI)	RD** (95% CI)
		BRE	ARY		
AEs ogółem		1 mg: 41/89 (46,07%)	22/50 (44,0%)	1,09 (0,54; 2,18)**	0,02 (-0,15; 0,19)
		2,5 mg: 36/90 (40,0%)		0,85 (0,42; 1,71)	-0,04 (-0,21; 0,13)
		5 mg: 52/93 (55,9%)		1,61 (0,81; 3,23)	0,12 (-0,05; 0,29)
SAE		1 mg: 3/89 (3,37%)	2/50 (4,0%)	0,84 (0,14; 5,19)**	-0,01 (-0,07; 0,06)
		2,5 mg: 5/90 (5,6%)		1,41 (0,26; 7,56)	0,02 (-0,06; 0,09)
		5 mg: 4/93 (4,3%)		1,08 (0,19; 6,10)	0,00 (-0,07; 0,07)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności		1 mg: 20**/89 (22,5%)	8/50 (16,0%)	1,52 (0,62; 3,76)**	0,06 (-0,07; 0,20)
		2,5 mg: 16/90 (17,8%)		1,14 (0,45; 2,88)	0,02 (-0,11; 0,15)
		5 mg: 15/93 (16,1%)		1,01 (0,40; 2,58)	0,00 (-0,12; 0,13)
Poszczególne AEs	ból głowy	1 mg: 8/89 (8,99%)	3/50 (6,0%)	1,55 (0,39; 6,12)**	0,03 (-0,06; 0,12)
		2,5 mg: 13/90 (14,4%)		2,65 (0,72; 9,77)	0,08 (-0,01; 0,18)
		5 mg: 7/93 (7,5%)		1,28 (0,31; 5,16)	0,02 (-0,07; 0,10)
	bezsennaść	1 mg: 12/89 (13,48%)	4/50 (8,0%)	1,79 (0,55; 5,89)**	0,05 (-0,05; 0,16)
		2,5 mg: 9/90 (10,0%)		1,28 (0,37; 4,38)	0,02 (-0,08; 0,12)
		5 mg: 9/93 (9,7%)		1,23 (0,36; 4,22)	0,02 (-0,08; 0,11)
	pobudzenie	1 mg: 4/89 (4,49%)	5/50 (10,0%)	0,42 (0,11; 1,66)**	-0,06 (-0,15; 0,04)
		2,5 mg: 4/90 (4,4%)		0,42 (0,11; 1,64)	-0,06 (-0,15; 0,04)
		5 mg: 7/93 (7,5%)		0,73 (0,22; 2,44)	-0,02 (-0,12; 0,07)
	akatyzzja	1 mg: 6/89 (6,74%)	2/50 (4,0%)	1,73 (0,34; 8,94)**	0,03 (-0,05; 0,10)
		2,5 mg: 5/90 (5,6%)		1,41 (0,26; 7,56)	0,02 (-0,06; 0,09)
		5 mg: 14/93 (15,1%)		4,25 (0,93; 19,53)	<b>0,11 (0,02; 0,20)</b> NNH=10 (5; 51)
	zwiększenie masy ciała	1 mg: 6/89 (6,74%)	3/50 (6,0%)	1,13 (0,27; 4,74)**	0,01 (-0,8; 0,09)
		2,5 mg: 9/90 (10,0%)		1,74 (0,45; 6,75)	0,04 (-0,05; 0,13)
		5 mg: 6/93 (6,5%)		1,08 (0,26; 4,52)	0,00 (-0,08; 0,09)
	nudności	1 mg: 4/89 (4,49%)	1/50 (2,0%)	2,31 (0,25; 21,22)**	0,02 (-0,03; 0,08)
		2,5 mg: 7/90 (7,8%)		4,13 (0,49; 34,60)	0,06 (-0,01; 0,13)
		5 mg: 6/93 (6,5%)		3,38 (0,40; 28,89)	0,04 (-0,02; 0,11)
	lęk	1 mg: 7/89 (7,87%)	5/50 (10,0%)	0,77 (0,23; 2,56)**	-0,02 (-0,12; 0,08)
		2,5 mg: 6/90 (6,7%)		0,64 (0,19; 2,22)	-0,03 (-0,13; 0,06)
		5 mg: 10/93 (10,8%)		1,08 (0,35; 3,37)	0,01 (-0,10; 0,11)
	zawroty głowy	1 mg: 4/89 (4,49%)	1/50 (2,0%)	2,31 (0,25; 21,22)**	0,02 (-0,03; 0,08)
		2,5 mg: 2/90 (2,2%)		1,11 (0,10; 12,60)	0,00 (-0,05; 0,05)
		5 mg: 5/93 (5,4%)		2,78 (0,32; 24,51)	0,03 (-0,03; 0,09)
	senność	1 mg: 3/89 (3,37%)	0/50 (0,0%)	4,09 (0,21; 80,74)**	0,03 (-0,01; 0,08)
		2,5 mg: 3/90 (3,3%)		4,04 (0,20; 79,81)	0,03 (-0,01; 0,08)
		5 mg: 5/93 (5,4%)		6,28 (0,34; 115,87)	0,05 (0,00; 0,11)
	wymioty	1 mg: 2/89 (2,25%)	3/50 (6,00%)	0,36 (0,06; 2,23)**	-0,04 (-0,11; 0,04)
		2,5 mg: 6/90 (6,67%)		1,12 (0,27; 4,68)**	0,01 (-0,8; 0,09)
		5 mg: 2/93 (2,15%)		0,34 (0,06; 2,13)**	-0,04 (-0,11; 0,03)
zaparcia	1 mg: 4/89 (4,49%)	1/50 (2,00%)	2,31 (0,25; 21,22)**	0,02 (-0,03; 0,08)	
	2,5 mg: 2/90 (2,22%)		1,11 (0,10; 12,60)**	0,00 (-0,05; 0,05)	

Punkt końcowy		n/N (%)		OR* (95% CI)	RD** (95% CI)
		BRE	ARY		
		5 mg: 6/93 (6,45%)		3,38 (0,40; 28,89)**	0,04 (-0,02; 0,11)
	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	1 mg: 0/89 (0,00%)	0/50 (0,00%)	–	–
		2,5 mg: 2/90 (2,22%)		2,85 (0,13; 60,61)**	0,02 (-0,02; 0,07)
		5 mg: 5/93 (5,38%)		6,28 (0,34; 115,87)**	0,05 (0,00; 0,11)
	zaburzenia pozapiramidowe	1 mg: 3/89 (3,37%)	2/50 (4,00%)	0,84 (0,14; 5,19)**	-0,01 (-0,07; 0,06)
		2,5 mg: 3/90 (3,33%)		0,83 (0,13; 5,13)**	-0,01 (-0,07; 0,06)
		5 mg: 6/93 (6,45%)		1,66 (0,32; 8,52)**	0,02 (-0,05; 0,10)
	bezszenność	1 mg: 3/89 (3,37%)	0/50 (0,00%)	4,09 (0,21; 80,74)**	0,03 (-0,01; 0,08)
		2,5 mg: 3/90 (3,33%)		4,04 (0,20; 79,81)**	0,03 (-0,01; 0,08)
5 mg: 5/93 (5,38%)		6,28 (0,34; 115,87)**		0,05 (0,00; 0,11)	

\* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji; \*\* obliczenia własne analityka Agencji

## Porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS

### Leczenie ostrych objawów schizofrenii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały wyższość terapii BRE nad:

- OLA w zakresie przyrostu masy ciała, wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów;
- LUR, KAR i RYS w zakresie częstości występowania akatyzji;
- LUR i RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny;
- RYS i OLA w zakresie wydłużenia odcinka QTc.

Natomiast stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść BRE w porównaniu z OLA i RYS w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny oraz w porównaniu BRE vs KAR w zakresie wzrostu poziomu LDL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR i RYS, leczenie ostrych objawów schizofrenii [Huhn 2019, Pillinger 2020]**

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Publikacja	Metaanaliza sieciowa			
		BRE vs OLA	BRE vs LUR	BRE vs KAR	BRE vs RYS
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CrI)	Huhn 2019	<b>1,19 (1,09; 1,27)</b>	1,02 (0,89; 1,12)	0,97 (0,84; 1,09)	<b>1,12 (0,01; 1,20)</b>
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)	Huhn 2019	<b>-1,57 (-2,43; -0,73)</b>	0,89 (-0,06; 1,84)	0,47 (-0,6; 1,55)	-0,24 (-1,1; 0,62)
	Pillinger 2020	<b>-1,85 (-2,73; -0,97)</b>	0,39 (-0,56; 1,34)	0,22 (-1,06; 1,50)	-0,41 (-1,27; 0,45)
Akatyzja, RR (95% CrI)	Huhn 2019	1,41 (0,76; 2,33)	<b>0,31 (0,14; 0,57)</b>	<b>0,41 (0,19; 0,78)</b>	<b>0,5 (0,26; 0,85)</b>
Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, RR (95% CrI)		1,59 (0,74; 2,63)	0,82 (0,34; 1,56)	0,76 (0,23; 1,64)	0,93 (0,41; 1,68)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CrI)		-3,52 (-8,95; 1,86)	<b>-6,09 (-12,24; -0,03)</b>	4,14 (-3,17; 11,67)	<b>-37,03 (-42,56; -31,51)</b>
Wydłużenie odcinka QTc, MD (95% CrI)		<b>-5,75 (-9,78; -1,73)</b>	0,75 (-3,32; 4,7)	-1,01 (-6,69; 4,55)	<b>-6,23 (-10,1; -2,44)</b>
Sedacja, RR (95% CrI)		0,66 (0,32; 1,15)	0,92 (0,43; 1,57)	1,54 (0,72; 2,44)	0,87 (0,43; 1,46)
≥ 1 AE's o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CrI)		<b>0,36 (0,15; 0,73)</b>	0,68 (0,26; 1,40)	0,53 (0,19; 1,15)	0,55 (0,23; 1,07)
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, MD (95% CI)	Pillinger 2020	<b>-0,35 (-0,49; -0,21)</b>	0,09 (-0,08; 0,25)	0,14 (-0,05; 0,33)	-0,01 (-0,15; 0,13)
Wzrost stężenia frakcji LDL, MD (95% CI)		<b>-0,16 (-0,25; -0,08)</b>	0,09 (-0,02; 0,20)	<b>0,16 (0,06; 0,26)</b>	0,03 (-0,06; 0,11)

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Publikacja	Metaanaliza sieciowa			
		BRE vs OLA	BRE vs LUR	BRE vs KAR	BRE vs RYS
Wzrost stężenia frakcji HDL, MD (95% CI) <sup>#</sup>		0,06 (0,00; 0,12)	0,03 (-0,06; 0,12)	0,03 (-0,04; 0,11)	0,04 (-0,02; 0,10)
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów, MD (95% CI)		<b>-0,48 (-0,60; -0,35)</b>	-0,01 (-0,17; 0,15)	-0,02 (-0,18; 0,15)	-0,05 (-0,17; 0,07)
Wzrost poziomu glukozy we krwi, MD (95% CI)		-0,16 (-0,46; 0,13)	0,33 (-0,03; 0,69)	-0,22 (-0,62; 0,18)	-0,04 (-0,33; 0,24)

<sup>^</sup> MD < 0 faworyzuje terapię BRE; RR < 1 faworyzuje BRE; RR > 1 faworyzuje komparator.

<sup>#</sup> MD > 0 faworyzuje BRE, MD < 0 faworyzuje komparator.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki rankingu bezpieczeństwa poszczególnych substancji (w leczeniu ostrych objawów schizofrenii).

**Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ranking substancji w oparciu o porównania z PLC, leczenie ostrych objawów schizofrenii [Huhn 2019, Leucht 2017, Miura 2021, Pillinger 2020]**

Wektor	Punkt końcowy	Huhn 2019 (95% CrI)		Leucht 2017 (95% CrI)		Miura 2021 (95% CI)	
↓	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR	OLA	<b>0,69 (0,65; 0,74)</b>	RYS	<b>0,72 (0,66; 0,79)</b>	ARY	<b>0,66 (0,47; 0,93)</b>
		RYS	<b>0,82 (0,80; 0,85)</b>	OLA	<b>0,74 (0,68; 0,81)</b>	OLA	<b>0,67 (0,56; 0,81)</b>
		ARY	<b>0,80 (0,73; 0,86)</b>	ARY	<b>0,78 (0,68; 0,87)</b>	RYS	0,79 (0,49; 1,26)
		LUR	<b>0,88 (0,80; 0,96)</b>	BRE	0,85 (0,71; 1,03)	BRE	<b>0,85 (0,72; 0,99)</b>
		BRE	<b>0,89 (0,80; 0,98)</b>	LUR	<b>0,87 (0,77; 0,97)</b>	LUR	0,86 (0,74; 1,01)
		KAR	0,93 (0,83; 1,02)	KAR	0,92 (0,79; 1,06)	KAR	0,94 (0,73; 1,21)
↓	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR	RYS	<b>0,44 (0,40; 0,49)</b>	RYS	<b>0,36 (0,29; 0,44)</b>	ARY	<b>0,40 (0,18; 0,89)</b>
		OLA	<b>0,38 (0,32; 0,45)</b>	OLA	<b>0,50 (0,41; 0,61)</b>	RYS	<b>0,40 (0,23; 0,70)</b>
		LUR	<b>0,55 (0,41; 0,71)</b>	ARY	<b>0,56 (0,42; 0,73)</b>	OLA	<b>0,42 (0,33; 0,54)</b>
		ARY	<b>0,56 (0,42; 0,71)</b>	LUR	<b>0,56 (0,44; 0,73)</b>	LUR	<b>0,55 (0,43; 0,71)</b>
		KAR	<b>0,71 (0,50; 0,97)</b>	KAR	<b>0,69 (0,51; 0,96)</b>	KAR	0,71 (0,42; 1,22)
		BRE	0,75 (0,52; 1,02)	BRE	0,73 (0,47; 1,14)	BRE	0,73 (0,52; 1,02)
Wektor	Punkt końcowy	Huhn 2019		Leucht 2017		Pillinger 2020	
↓	Akatyżja, RR	OLA	0,99 (0,70; 1,34)	b.d.		b.d.	
		BRE	1,35 (0,80; 2,08)				
		ARY	<b>1,95 (1,30; 2,74)</b>				
		RYS	<b>2,73 (2,00; 3,98)</b>				
		KAR	<b>3,16 (2,02; 4,56)</b>				
		LUR	<b>3,93 (2,70; 5,38)</b>				
↓	Przyrost masy ciała, MD	LUR	0,32 (-0,22; 0,87)	LUR	0,12 (0,00; 0,24)	ARY	0,34 (-0,16; 0,84)
		ARY	0,48 (-0,05; 1,01)	ARY	<b>0,18 (0,04; 0,32)</b>	LUR	0,48 (-0,01; 0,97)
		BRE	0,70 (-0,05; 1,45)	KAR	<b>0,23 (0,06; 0,39)</b>	KAR	0,66 (-0,35; 1,66)
		KAR	0,73 (-0,06; 1,52)	BRE	<b>0,27 (0,09; 0,46)</b>	BRE	<b>0,88 (0,06; 1,69)</b>
		RYS	<b>1,44 (1,05; 1,83)</b>	RYS	<b>0,45 (0,33; 0,56)</b>	RYS	<b>1,28 (0,98; 1,59)</b>
		OLA	<b>2,78 (2,44; 3,13)</b>	OLA	<b>0,70 (0,59; 0,81)</b>	OLA	<b>2,73 (2,38; 3,07)</b>

Pozostałe wyniki rankingu bezpieczeństwa poszczególnych substancji w leczeniu ostrych objawów schizofrenii przedstawiono w rozdz. 5.1.2. i 5.1.3. AKL wnioskodawcy.

### Leczenie podtrzymujące schizofrenii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. tolerancji na leczenie (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE's)).

Wykazano statystycznie istotną wyższość BRE nad RYS w zakresie zmiany w poziomie prolaktyny.

Natomiast u pacjentów leczonych BRE istotnie częściej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny niż u pacjentów leczonych OLA.

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między BRE a LUR i KAR.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) BRE vs OLA, LUR, KAR i RYS, leczenie podtrzymujące schizofrenii [Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022]**

Punkt końcowy <sup>^</sup>	Publikacja	Metaanaliza sieciowa			
		BRE vs OLA	BRE vs LUR	BRE vs KAR	BRE vs RYS
Przerwanie leczenia z powodu AE's, RR (95% CI)	Ostuzzi 2022	3,56 (0,58; 21,62)	1,50 (0,22; 10,39)	2,43 (0,36; 16,45)	2,38 (0,39; 14,70)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (95% CI)	Ostuzzi 2022	<b>RR=1,77 (1,11; 2,81)</b>	RR= 0,94 (0,54; 1,62)	R=0,84 (0,47; 1,49)	RR=1,23 (0,76; 1,97)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (95% CrI)	Schneider-Thoma 2022	<b>OR=3,02 (1,07; 6,91)</b>	OR= 1,17 (0,38; 2,76)	OR= 0,93 (0,25; 2,51)	OR= 2,54 (0,89; 5,77)
Przyrost masy ciała (95% CI)	Ostuzzi 2022	RR=2,22 (0,23; 21,21)	RR=7,87 (0,77; 80,96)	RR= 7,19 (0,72; 71,80)	RR= 3,65 (0,38; 34,94)
Przyrost masy ciała (95% CrI)	Schneider-Thoma 2022	MD=-0,86 (-3,3; 1,44)	MD=1,85 (-0,57; 4,27)	MD= 1,70 (-1,11; 4,49)	MD= -0,18 (-2,55; 2,24)
Wydłużenie odcinka QT, RR (95% CI)	Ostuzzi 2022	0,27 (0,00; 126,83)	0,52 (0,00; 246,79)	0,20 (0,00; 16,90)	0,25 (0,00; 28,69)
Akatyzja, RR (95% CI)	Ostuzzi 2022	1,42 (0,09; 23,41)	0,48 (0,03; 8,62)	0,56 (0,03; 9,96)	0,86 (0,05; 14,57)
Dyskineza tardywna, RR (95% CI)	Ostuzzi 2022	14,26 (0,27; 766,39)	-	-	258,30 (0,76; 87529,73)
Bezsenna, RR (95% CI)	Ostuzzi 2022	2,12 (0,68; 6,66)	0,96 (0,28; 3,30)	1,04 (0,30; 3,55)	1,11 (0,35; 3,50)
Objawy ogólne, SMD (95% CrI)	Schneider-Thoma 2022	0,51 (-0,13; 1,15)	0,10 (-0,55; 0,75)	0,07 (-0,65; 0,79)	0,43 (-0,19; 1,07)
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CrI)		-0,33 (-9,24; 11,48)	5,65 (-16,61; 3,30)	-0,76 (-13,47; 11,81)	<b>-25,35 (-38,63; -14,87)</b>

<sup>^</sup> Wartości < 0 faworyzują BRE; wartości > 0 faworyzują komparator; RR < 1 faworyzują BRE; RR > 1 faworyzują komparator.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki rankingu bezpieczeństwa substancji (poszczególne substancje porównywano z PLC) w leczeniu podtrzymującym schizofrenii.

**Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa: ranking substancji w oparciu o porównania z PLC, leczenie podtrzymujące schizofrenii [Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022]**

Wektor	Punkt końcowy	Ostuzzi 2022 (95% CI)		Schneider-Thoma 2022 (95% CrI)	
↓	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR	OLA	<b>0,53 (0,44; 0,64)</b>	OLA	<b>0,35 (0,24; 0,47)</b>
		ARY	<b>0,70 (0,55; 0,89)</b>	RYS	<b>0,40 (0,28; 0,54)</b>
		RYS	<b>0,76 (0,62; 0,94)</b>	ARY	<b>0,60 (0,43; 0,76)</b>
		BRE	0,94 (0,61; 1,43)	BRE	<b>0,70 (0,39; 0,98)</b>
		LUR	1,00 (0,71; 1,40)	KAR	0,80 (0,46; 1,07)
		KAR	1,11 (0,76; 1,63)		b.d.
↓	Tolerancja na leczenie, RR	OLA	<b>0,61 (0,41; 0,90)</b>		b.d.
		KAR	0,89 (0,42; 1,87)		
		ARY	0,90 (0,55; 1,49)		
		RYS	0,91 (0,57; 1,44)		
		LUR	1,44 (0,65; 3,18)		
		BRE	2,16 (0,37; 12,61)		
↓	Akatyzja, RR	OLA	0,76 (0,46; 1,26)		b.d.
		ARY	0,97 (0,61; 1,53)		
		BRE	1,08 (0,07; 17,07)		
		RYS	1,26 (0,67; 2,38)		
		KAR	1,92 (0,86; 4,31)		
		LUR	2,24 (0,96; 6,21)		

Wektor	Punkt końcowy	Ostuzzi 2022 (95% CI)		Schneider-Thoma 2022 (95% CrI)	
↓	Przyrost masy ciała, RR - Ostuzzi 2022; MD – Schneider-Thoma 2022	LUR	0,69 (0,34; 1,41)	ARY	-0,39 (-1,32; 0,54)
		KAR	0,75 (0,41; 1,39)	KAR	0,19 (-1,25; 1,63)
		RYS	1,48 (0,96; 2,28)	LUR	0,44 (-0,35; 1,23)
		ARY	<b>1,87 (1,04; 3,36)</b>	BRE	<b>1,90 (0,09; 3,71)</b>
		OLA	<b>2,44 (1,61; 3,69)</b>	OLA	<b>2,13 (1,47; 2,79)</b>
		BRE	5,41 (0,59; 49,70)		b.d.

Pozostałe wyniki rankingu bezpieczeństwa poszczególnych substancji w leczeniu podtrzymującym schizofrenii przedstawiono w rozdz. 5.2.1. AKL wnioskodawcy.

### Akatzja ogółem

W badaniu Chow 2020 (dotyczącym zarówno leczenia fazy ostrej i leczenia podtrzymującego schizofrenii) stwierdzono, iż w grupie BRE (dawka docelowa) odsetek pacjentów z akatyzją był niższy niż w grupach ARY, LUR, KAR i RYS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa: akatyzja ogółem, porównanie pośrednie BRE vs LUR, KAR i RYS, [Chow 2020]**

Dawkowanie		Wskaźnik akatyzji				
Strategia dawkowania	Dawka	BRE	ARY	LUR	KAR	RYS
Stała dawka	wysoka	6,87%	14,47%	7,37%	14,65%	10,62%
	niska	2,38%	–	5,63%	8,97%	–
	docelowa	4,62%	8,44%	13,20%	8,11%	9,26%
Elastyczna dawka	wysoka	15,05%	–	–	13,17%	–
	niska	6,74%	–	–	–	–
	docelowa	5,67%	8,53%	12,83%	14,93%	14,08%

Natomiast w publikacji Demyttenaere 2019 wskazano, iż nie tylko stosowany preparat, ale także choroba pacjenta mają wpływ na częstość występowania akatyzji. W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii, wskaźnik akatyzji u pacjentów leczonych BRE oszacowano na 6,6% (95% CI: 7,7; 7,7).

### Bezpieczeństwo długookresowe BRE (badanie jednoramienne ZENITH)

W długookresowym badaniu ZENITH (52 tyg. okres obserwacji) nie raportowano żadnych zgonów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) wystąpiły u 60% pacjentów, natomiast 19% pacjentów przerwało terapię BRE (15% z powodu TEAE i 4% z powodu braku skuteczności terapii). Najczęściej raportowanymi TEAE były: schizofrenia (12%), bezsenność (9%), zwiększenie masy ciała (8%), ból głowy (6%) oraz pobudzenie (5%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa BRE: AEs raportowane u ≥ 5%, okres obserwacji: 52 tyg. [ZENITH (Forbes 2018)]**

Punkt końcowy	BRE (N=1 031) n (%)	
TEAE związane z leczeniem ogółem	623 (60,4%)	
Przerwanie leczenia	z powodu TEAE	151 (14,6%)
	z powodu braku skuteczności terapii	43 (4,2%)
Poszczególne TEAE raportowane u ≥ 5% pacjentów	schizofrenia	120 (11,6%)
	bezsenność	89 (8,6%)
	zwiększenie masy ciała	80 (7,8%)
	ból głowy	66 (6,4%)
	pobudzenie	56 (5,4%)
Inne poszczególne TEAE	akatzja	49 (4,8%)

Punkt końcowy		BRE (N=1 031) n (%)
	lęk	23 (2,2%)
	senność	22 (2,1%)
	niepokój	9 (0,9%)
	sedacja	9 (0,9%)
	zmęczenie	7 (0,7%)
	nadmierna senność	1 (0,1%)

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

###### Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRE na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA)/EudraVigilance oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA)/MedWatch, a także DrugLib i WHO Uppsala Monitoring Centre. Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 22.12.2022 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Rxulti, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 13. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniu 16 sierpnia 2023 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania BRE.

###### Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Rxulti (ostatnia aktualizacja: 14.06.2023 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Rxulti, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu brekspiprazolem należy:

- zwiększone stężenie prolaktyny we krwi (klasyfikacja zwiększenia stężenia prolaktyny we krwi opiera się na potencjalnie istotnych kryteriach (ang. Potentially clinically relevant, PCR)  $>1 \times$  górna granica normy (GGN)).

Natomiast do często działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących po leczeniu brekspiprazolem należą:

- zaburzenia układu immunologicznego: wysypka;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zwiększenie masy ciała;
- zaburzenia układu nerwowego: akatyzyja, zawroty głowy, drżenie, sedacja;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, ból górnej części jamy brzusznej;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle pleców, ból w kończynie;
- badania diagnostyczne: zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Wnioskowaną technologię porównano z ARY, OLA, LUR, KAR i RYS. Dla porównania BRE vs ARY włączono do AKL badanie bezpośrednie STEP 203. Jednakże, w badaniu tym ARY stanowił komparator kontrolny dla placebo, a dostępne dane umożliwiały porównanie wyłącznie dla BRE w dawce 2,5 mg/d vs ARY, natomiast zgodnie z ChPL Rxulti zakres docelowej dawki BRE wynosi od 2 mg do 4 mg na dobę.

Ograniczeniem AKL wnioskodawcy było nieuwzględnienie części komparatorów (pominięto przeprowadzenie porównania brekspiprazolu z substancjami: amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprzydon).

Dla pozostałych porównań, tj. BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS nie odnaleziono badań bezpośrednich, co stanowi główne ograniczenie AKL wnioskodawcy.

Porównania BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS przeprowadzono na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić, iż włączone do AKL opracowania wtórne różniły się w zakresie metodologii, ponadto, większość z nich otrzymała ogólnie krytycznie niską (6/11) lub niską (3 przeglądy) ocenę w skali AMSTAR 2. Jak podkreślił wnioskodawca, w poszczególnych przeglądach systematycznych, autorzy opracowań raportowali wielkości efektów w sposób indywidualny, co w znaczącym stopniu utrudniało wnioskowanie. W związku z czym w AKL wnioskodawca dokonał przekształcenia niektórych wyników, tak aby możliwa była ich jednoczesna interpretacja.

W ramach przeprowadzone wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych niż włączone do AKL wnioskodawcy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Rxulti (brekspiprazol) finansowaniem ze środków publicznych finansowaniem w ramach refundacji aptecznej w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorami dla BRE są leki finansowane w ramach katalogu A stosowane w leczeniu schizofrenii u dorosłych:

- aripiprazol (ARY),
- kariprazyna (KAR),
- lurazydon (LUR),
- olanzapina (OLA),
- rysperydon (RYS).

Powołując się na wyniki uzyskane w AKL wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), w której zestawiono koszty różniące dla ocenianej interwencji i komparatorów przy jednoczesnym założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Do obliczeń wykorzystano program Microsoft Excel 2016.

CMA przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Wnioskodawca brak przeprowadzenia analizy wrażliwości argumentował tym, że

Mając na uwadze, iż „analiza uzyskiwanych efektów zdrowotnych nie wykazała jednoznacznych różnic między analizowaną interwencją a komparatorami. Z tego względu nie ma podstaw do uwzględniania zmian stanu pacjenta (m.in. nie wykazano różnic w czasie, po którym występowały nawroty pomiędzy BRE a komparatorami). Leczenie schizofrenii lekami antypsychotycznymi jest z założenia stałe, jednakże wybór horyzontu czasowego, ze względu na charakter niniejszej analizy oraz stałe w czasie koszty stosowania porównywanych technologii medycznych, nie ma wpływu na wyniki analizy”. Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej AE uwzględnił jedynie dane kosztowe.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W AKL wnioskodawcy nie wykazano istotnych różnic między wnioskowaną interwencją a uwzględnionymi komparatorami. Tym samym w AE wnioskodawcy w związku z przyjętym typem analizy (CMA) nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej.

„W perspektywie leczenia krótkotrwałego, fazy zaostrzenia objawów, BRE wykazywał zazwyczaj mniej korzystne wyniki w zakresie skuteczności niż komparatory (z wyłączeniem funkcjonowania społecznego), natomiast w leczeniu podtrzymującym wykazywał najlepszą skuteczność określaną jako zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej („efektywność”).

##### Uwzględnione koszty

W ramach CMA wnioskodawcy uwzględniono jako koszty różniące ocenianych technologii medycznych uwzględniono wyłącznie koszty leków (w tym BRE).

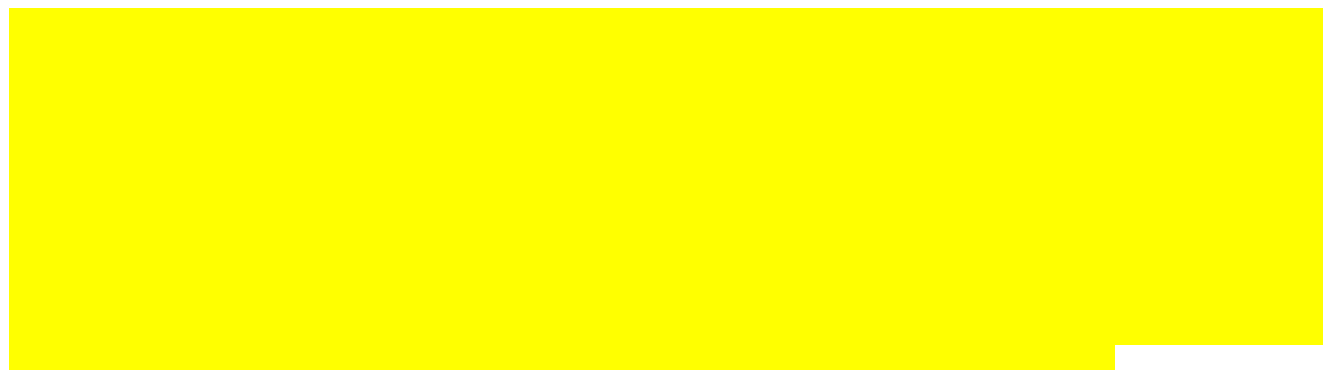


Tabela 24. Dane kosztowe uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy [PLN]

Lek	Średni koszt za dzień terapii (PLN) perspektywa wspólna	Średni koszt za dzień terapii (PLN) perspektywa płatnika publicznego	Źródło
Brekspiprazol [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Dane wnioskodawcy
Brekspiprazol [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Arypiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.
Kariprazyna	[REDACTED]	[REDACTED]	
Lurazydon	[REDACTED]	[REDACTED]	
Olanzapina	[REDACTED]	[REDACTED]	
Rysperydon	[REDACTED]	[REDACTED]	

### Dyskontowanie



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: CMA, BRE vs ARY, vs KAR, vs LUR, vs OLA, vs RYS perspektywa NFZ oraz wspólna (NFZ i pacjenta) w rocznym horyzoncie czasowym

Parametr	BRE	ARY	KAR	LUR	OLA	RYS
<b>Perspektywa NFZ</b> [REDACTED]						
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	BRE	ARY	KAR	LUR	OLA	RYS
<b>Perspektywa wspólna</b>						
Koszt całkowity [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BRE w miejsce ARY, OLA oraz RYS jest [REDACTED]. Stosowanie BRE w miejsce KAR oraz LUR jest [REDACTED].

W rocznym horyzoncie czasowym stosowanie BRE w miejsce:

- ARY jest [REDACTED]
- KAR jest [REDACTED]
- LUR jest [REDACTED]
- OLA jest [REDACTED]
- RYS jest [REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z powodu braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny progowej leku Rxulti (brekspiprazol), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Oszacowane ceny zbytu netto wyniosły [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najmniejszym koszcie stosowania jest [REDACTED]

Cena maksymalna zbytu netto leku Rxulti, przy której koszt stosowania BRE nie jest wyższy od kosztu stosowania [REDACTED]. Oszacowana cena maksymalna jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji ceny progowe [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Oszacowane ceny maksymalne są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]. W przypadku [redacted] oszacowane ceny maksymalne są [redacted].

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości. [redacted]

## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach AE analogicznie do AKL uwzględniono porównanie jedynie z wybranymi komparatorami (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W AKL wnioskodawcy nie wykazano istotnych różnic między wnioskowaną interwencją a uwzględnionymi komparatorami, tym samym jako typ analizy w AE wnioskodawcy wybrano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W ramach AE wnioskodawcy przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono wyłącznie 1 badanie bezpośrednio porównujące BRE z ARY. W przypadku pozostałych porównań wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analiza została przeprowadzona w rocznym horyzoncie czasowym. W opinii Analityków Agencji horyzont czasowy został przyjęty prawidłowo.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	[redacted]	[redacted]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	NIE	Wnioskodawca brak przeprowadzenia analizy wrażliwości argumentował tym, że [redacted]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

### Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AE wnioskodawcy):



- „Dodatkowo ograniczeniem wynikającym z założeń analizy może być wybór typu analizy ekonomicznej. Analiza minimalizacji kosztów zakłada brak wyższości żadnej z porównywanych substancji. BRE i komparatory nie charakteryzują się takimi samymi pod każdym względem skutecznością i bezpieczeństwem, można na podstawie analizy klinicznej, jednakże założyć, że nie jest możliwe wykazanie wyższości interwencji lub komparatora podsumowując korzyści i zagrożenia płynące z ich stosowania. W ostatnich latach do listy leków refundowanych dołączyły KAR i LUR. Są to leki osiągające średnio mniej korzystne wyniki dotyczące skuteczności niż ARY, OLA i RYS, natomiast podobnie do BRE charakteryzują się bardziej od nich łagodnym profilem skutków ubocznych. Pod tym względem zasadne zdaje się porównywanie BRE przede wszystkim z LUR i KAR, które pod względem zarówno skuteczności i bezpieczeństwa osiągały do BRE najbardziej zbliżone wyniki.

Każdy z analizowanych leków przeciwpsychotycznych charakteryzuje się innym profilem działania i działań niepożądanych. Warto mieć na uwadze, że choć w badaniach krótkoterminowych skuteczność BRE ustępowała skuteczności wykazywanej przez ARY, OLA i RYS, w analizie leczenia fazy podtrzymującej schizofrenii BRE wykazywał najbardziej korzystne ze wszystkich komparatorów wyniki dotyczące zmian wyników na skalach oceny psychopatologicznej. Leczenie schizofrenii jest z założenia stałe, a więc analiza minimalizacji kosztów zdaje się być konserwatywną opcją pod względem założeń porównania skuteczności i bezpieczeństwa leków”.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem ARY, KAR, LUR, OLA, RYS wykonano analizę CMA.

Poważne wątpliwości budzi także oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia, pomimo nie wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. W ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż podtrzymuje stanowisko o „terapeutycznej równorzędności brekspiprazolu i komparatorów w kontekście całościowo rozumianej skuteczności oraz profili bezpieczeństwa leków, w kontekście leczenia krótkotrwałego (zastrzeżeń) i długotrwałego (podtrzymującego). Wyniki przedstawione w dokumencie analizy klinicznej wskazują na niemożność wykazania wyższości żadnej z technologii, gdyż zależnie od badanego punktu końcowego, inny lek wykazuje korzystniejsze wyniki kliniczne. Ponadto, co podkreślano w dokumencie analizy klinicznej, kluczowy jest dobór leku przeciwpsychotycznego do indywidualnych potrzeb pacjenta, z szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa leku”.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy było nieuwzględnienie części komparatorów (pominięto przeprowadzenie porównania brekspiprazolu z substancjami: amisulpryd, kłozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon).

Ponadto wnioskodawca przyjął założenie o braku wpływu zmiany początkowych kosztów terapii lekami o cenach zmiennych zależnie od dawki (tj. ARY, OLA i RYS) na wyniki analizy, które nie było testowane w ramach analizy bezpieczeństwa. W ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał,

iz [redacted]

Tym samym należy mieć na uwadze, iż roczny koszt ARY, OLA i RYS może być zawyżony.

W ramach CMA wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty leków (w tym BRE). Ograniczeniem może być nieuwzględnienie pozostałych kosztów (m. in. zdarzeń niepożądanych, kosztów przepisania leku), jednak wnioskodawca powołując się na wyniki AKL uznał te koszty za nieróżniące. Wnioskodawca brak przeprowadzenia analizy wrażliwości argumentował tym, że [redacted]

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie porównano koszty leczenia BRE oraz ARY, KAR, LUR, OLA i RYS, uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty zakupu leków. Analizę przeprowadzono w perspektywie rocznej. [redacted]

Dane kosztowe uwzględnione w analizie były aktualne na dzień złożenia wniosku. Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne było nowsze Obwieszczenie MZ (tj. z dnia 24 sierpnia 2023 r.) niż obwieszczenie wykorzystane w analizach wnioskodawcy (tj. z dnia 20 czerwca 2023 r.). Ze względu na brak istotnych zmian względem Obwieszczenia uwzględnionego w analizach wnioskodawcy, analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania oszacowań własnych z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W związku z brakiem raportu z walidacji, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędy oszacowaniach cen progowych (w niniejszej AWA przedstawiono także oszacowania analityków).

W ramach wyszukiwania systematycznego analiz ekonomicznych, wnioskodawca odnalazł 5 publikacji (Aigbogun 2018, Kearns 2021, Yan 2020, CADTH 2017, PBAC 2017). Jak wskazał wnioskodawca „Ponieważ w wyniku przeglądu badań nie odnaleziono opracowań spełniających wszystkie kryteria włączenia, zdecydowano się włączyć i przedstawić wyniki porównań, dla których nie udało się określić perspektywy”.

#### Aigbogun 2018

„Celem analizy Aigbogun 2018 było porównanie kosztów leczenia schizofrenii u wyjściowo stabilnych dorosłych pacjentów lekami: BRE oraz KAR i LUR w Stanach Zjednoczonych. Oceniano zdolność do redukcji liczby nawrotów i hospitalizacji. Wykorzystano analizę efektywności kosztów, perspektywa nie jest jasna”.

Analiza wskazywała na dominację BRE nad KAR i LUR.

#### Kearns 2021

„Celem analizy była ocena kosztów związanych z wydarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała, powiązanymi z stosowaniem wybranych leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii i schorzeniach pokrewnych. Brano pod uwagę kraje europejskie: Włochy, Węgry, Francję, Słowenię, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię, perspektywa nie jest określona. Uwzględniono 10 leków przeciwpsychotycznych, w tym uwzględnione w tej analizie: ARY, KAR, LUR, OLA, RYS i BRE. Uwzględniono koszty leków, koszty związane z nawrotami, przerwaniem leczenia oraz kosztów związanych z wydarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała”.

„BRE plasował się zazwyczaj w połowie rankingu w przypadku leczenia podjętego w fazie ostrej i na dalszych miejscach rankingu w przypadku leczenia podjętego w fazie podtrzymującej”.

#### Yan 2020

„W analizie retrospektywnie porównano rzeczywiste koszty medyczne wynikające z leczenia dorosłych pacjentów z schizofrenią brekspiprazolem w porównaniu z siedmioma innymi lekami przeciwpsychotycznymi w warunkach rzeczywistych w Stanach Zjednoczonych”. Porównanie brało pod uwagę m.in. ARY, OLA, LUR, KWE, RYS i ZYP. Warunkiem włączenia było rozpoczęcie leczenia danym lekiem w analizowanym zakresie czasowym. Dopuszczano równoczesne diagnozy takie jak zaburzenia dwubiegunowe, zaburzenia lękowe, depresja, zaburzenia schizoafektywne.

Oszacowane Koszty całkowite (95% CI) wynosiły odpowiednio

- BRE: 40 264 USD (33 116; 47 413)
- ARY: 41 220 USD (35 656; 46 784)
- LUR: 42 811 USD (37 769; 47 854)
- KWE: 36,941 USD (33 590; 40 292)
- OLA: 37 564 USD (34 626; 40 502)
- RYS: 36 401 USD (33 735; 39 066)
- ZYP: 39 729 USD (33 964; 45 494)

„Po uwzględnieniu różnic wynikających z zgodnego z zaleceniami stosowania leków nie wykazano statystycznie istotnych różnic biorąc pod uwagę koszty całkowite, całkowite koszty psychiatryczne i całkowite koszty medyczne pomiędzy BRE a innymi lekami. BRE okazał się statystycznie istotnie tańszy niż OLA pod względem kosztów psychiatrycznych nieuwzględniających kosztu leków (p=0,009). Pod względem kosztów całkowitych najtańszy był RYS.

#### CADTH 2017

„Raport CADTH 2017 został przygotowany w celu oceny zasadności refundacji przez kanadyjski system opieki zdrowotnej BRE w leczeniu schizofrenii. Raport CADTH 2017 porównuje ceny stosowania BRE 0,25 mg – 4 mg w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w porównaniu z wybranymi preparatami przeciwpsychotycznymi, w tym: ARY 2 – 30 mg (Abilify), LUR 40 – 120 mg (Latuda), OLA 2,5 – 15 mg (lek generyczny), RYS 0,25 mg – 4 mg (lek generyczny)”.

Interwencja		Dawka dzienna (mg)	Średni koszt roczny (CAD)
BRE	Tabl.	2-4	1 278,38
ARY	Tabl.	10-15	1 571,20 - 1 854,26
LUR	Tabl.	40-120	1 570,58
OLA	Tabl.	5-20	232,99 – 931,90
	Tabl. rozp.		235,00 -939,20
RYS	Tabl.	4-6	443,56 – 665,34
	Tabl. rozp.		746,02 – 1 115,84

Zgodnie z wynikami raportu koszt leczenia BRE jest niższy niż koszt leczenia ARY i LUR, natomiast wyższy niż koszt leczenia OLA i RYS.

#### PBAC 2017

„Raport opracowany przez australijską agencję PBAC (The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) zawiera krótkie podsumowanie i opinię na temat analizy ekonomicznej złożonej przez wnioskodawcę. Eksperti agencji PBAC uznali za słuszne założenie, że BRE jest lekiem o nie niższym poziomie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do lurazydonu. Zastosowano analizę minimalizacji kosztów porównując LUR do BRE, detaliczną cenę progową za opakowanie BRE o najwyższej liczbie dawek, przy porównaniu z LUR, wyznaczono na poziomie 141,84 AUD (dolarów australijskich). W raporcie nie ujawniono kosztów leków”.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Mając na uwadze niespójności w doborze komparatorów w analizach wnioskodawcy poniżej przedstawiono również koszty stosowania pozostałych technologii uwzględnionych w AWB wnioskodawcy. Wnioskodawca

przyjął zasadę traktowania pojedynczej dawki (tabletki) w każdym z opakowań jako dawki dziennej leku odpowiedniej dla pacjenta dla wszystkich komparatorów uwzględnionych w AWB. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla KWE, SUL oraz ZYP, lek stosowany jest w 2 podzielonych dawkach (rano i wieczorem). Przyjęcie podejścia wnioskodawcy może skutkować niedoszacowaniem kosztów stosowania ww technologii opcjonalnych.

Ze względu na zbliżone wyniki, oszacowania przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ. Poniżej przedstawiono porównanie rocznych kosztów stosowania BRE z pozostałymi (uwzględnionymi w AWB wnioskodawcy) komparatorami – przy uwzględnieniu wyłącznie kosztów leków (zgodnie z przyjętymi założeniami w analizie podstawowej wnioskodawcy).

**Tabela 21. Oszacowanie kosztów stosowania komparatorów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy (pominiętych w AE), perspektywa NFZ w rocznym horyzoncie czasowym**

Parametr	BRE	AMI	KLO	KWE	SER	SUL	ZYP
<b>Perspektywa NFZ</b>							
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BRE w miejsce AMI, KLO, KWE, SER, SUL i ZYP jest [redacted].

W rocznym horyzoncie czasowym stosowanie BRE w miejsce:

- AMI jest [redacted]
- KLO jest [redacted]
- KWE jest [redacted]
- SER jest [redacted]
- SUL jest [redacted]
- ZYP jest [redacted]

Poniżej przedstawiono oszacowane przez analityków Agencji ceny progowej leku Rxulti (brekspiprazol), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Oszacowane ceny zbytu netto wyniosły [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

## 5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BRE w miejsce ARY, OLA oraz RYS jest [REDACTED]. Stosowanie BRE w miejsce KAR oraz LUR jest [REDACTED].

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy było nieuwzględnienie części komparatorów (pominięto przeprowadzenie porównania brekspiprazolu z substancjami: amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BRE w miejsce AMI, KLO, KWE, SER, SUL i ZYP jest [REDACTED].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji).

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym przedstawiono aktualną sytuację, czyli

Natomiast w scenariuszu nowym przewidziano i założono, że

W ramach scenariusza nowego rozpatrywano trzy warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny, różniące się szacowaną wielkością populacji. W ramach AWB wnioskodawcy nie przeprowadzono testowania alternatywnych wartości pozostałych parametrów.

Obliczenia analizy przeprowadzono w skrószycie programu MS Excel.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie:

[Redacted content]

### Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty leków (brekspiprazolu oraz technologii opcjonalnych: amisulprydu, aripiprazolu, kariprazyny, klozapiny, kwetiapiny, lurazydonu, olanzapiny, rysperydonu, sertyndolu oraz zyprazydonu). Wnioskodawca wskazuje, iż „Z uwagi niewykazanie przeprowadzonej analizie klinicznej jednoznacznych różnic pomiędzy uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi, zwłaszcza dotyczącymi czasu do nawrotu, w analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty zakupu leków. Współczynnik wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne wyrażonych jako liczba lat życia do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych uznano za równy dla każdej z nich i wyznaczono jako  $E = 1$ ”.

### Udziały rynkowe

Dane dotyczące udziałów zaczerpnięto z modelu wnioskodawcy.

**Tabela 26. Udziały rynkowe leków przeciwpsychotycznych II generacji: scenariusz istniejący i nowy.**

Udziały rynkowe leków przeciwpsychotycznych II generacji		
Lek	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Brekspiprazol	■	■
Amisulpryd	■	
Aripiprazol	■	
Kariprazyna	■	
Klozapina	■	
Kwetiapina	■	
Lurazydon	■	■
Olanzapina	■	
Rysperydon	■	
Sertyndol	■	
Sulpiryd	■	
Zyprazydon	■	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie z perspektywy NFZ (pominięto oszacowania wyników dla perspektywy wspólnej).

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, będzie związane z , objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak danych, na których podstawie istnieje możliwość dokładnego oszacowania populacji. Ponadto ramach opracowania raportu nie uzyskano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie ma możliwości weryfikacji zmian rynku leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W ramach AKL i AE wnioskodawca jako komparatory wymienił aripiprazol, olanzapinę, rysperydon, lurazydon i kariprazynę. Natomiast w AWB poza wyżej wymienionymi wskazane są dodatkowo amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon. Szczegóły dotyczące niezgodności pomiędzy wyborem komparatorów w analizach znajdują się w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie wyglądała sprzedaż brekspiprazolu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowane wartości dostaw nie są wystarczające, aby pokryć zapotrzebowanie wynikające z obliczeń AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach wydawania w aptece na receptę.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek miałby być dostępny w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Wnioskodawca przeprowadził oszacowania dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego. Wnioskodawca brak przeprowadzenia analizy wrażliwości dla pozostałych parametrów argumentował tym, że [REDAKOWANE]

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 4. AWB wnioskodawcy):

- „(...) szacowanie kosztów leczenia na podstawie jedynie kosztów ponoszonych w związku z zakupem samych leków. Dodatkowe koszty wynikające z leczenia schizofrenii obejmują hospitalizacje, konsultacje psychiatryczne, a także koszty leczenia skutków ubocznych powodowanych przez leki przeciwpsychotyczne. Biorąc pod uwagę brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy brekspiprazolem oraz komparatorami pod względem czasu do nawrotu, co wykazano w dokumencie AKL Rxulti, zignorowanie kosztów wynikających z hospitalizacji i konsultacji psychiatrycznych wydaje się być uzasadnione. Jednocześnie brekspiprazol wykazywał w porównaniu do komparatorów łagodniejszy profil skutków ubocznych, a więc koszty generowane jako wynik pojawiających się skutków ubocznych bardziej obciążająco wpływać powinny na koszty płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym, niż w scenariuszu nowym, co mogłoby zmniejszyć różnicę pomiędzy kosztami w obu scenariuszach. Zignorowanie pozostałych kosztów związanych z terapią wydaje się w ten sposób podejściem konserwatywnym”;

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy będą stosowali BRE w scenariuszu nowym.

Kolejnym ograniczeniem AWB jest brak zgodności w zakresie doboru komparatorów pomiędzy analizami. Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej są prawidłowe.

Analicy Agencji odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych ze względu na brak wiarygodnych danych (w tym do czasu zakończenia prac nad niniejszą AWA nie uzyskano opinii od ankietowanych ekspertów) pozwalających oszacować liczebność pacjentów stosujących BRE w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów pozostałych interwencji w przypadku refundacji BRE.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego:

- wariant minimalny analizy (zakładający niższą liczebność populacji);
- wariant maksymalny analizy (zakładający wyższą liczebność populacji).

W ramach AWB wnioskodawcy, poza wariantami minimalnym i maksymalnym nie przeprowadzono testowania wpływu alternatywnych założeń, ani wartości parametrów na wyniki oszacowań.

**Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy, wyniki inkrementalne [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak danych umożliwiających prognozę kształtowania się przyszłych udziałów leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po wprowadzeniu refundacji na BRE, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej zarówno

Główne ograniczenie analizy wynika z niepewności oszacowania populacji rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. Wnioskodawca w ramach oszacowania

Ograniczenie stanowi również brak zgodności w zakresie doboru komparatorów pomiędzy analizami. W ramach AKL i AE wnioskodawca pominął komparatory (amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon), które z kolei zostały uwzględnione w ramach AWB wnioskodawcy.

Ze względu na brak danych umożliwiających prognozę kształtowania się przyszłych udziałów leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu po wprowadzeniu refundacji na BRE, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzenia oszacowań własnych.

Należy mieć na uwadze, iż w związku z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r., od 1 września 2023 r. amisulpryd, aripiprazol, kariprazyna, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertindol, sulpiryd oraz zyprazydon będą wydawane pacjentom powyżej 65. r.ż. nieodpłatnie.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy była „identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanemu z finansowaniem preparatu Rxulti w populacji dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciw-psychotycznymi II generacji”.

„Ze względu na brak możliwości uwolnienia środków w pożądanej wysokości z produktów stosowanych we wskazaniu, w którym wnioskowana jest refundacja preparatu Rxulti, w analizie rozważano możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych. Tym samym w ramach analizy racjonalizacyjnej wskazano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanej substancji czynnej — paliwizumabu (Synagis: grupa limitowa 1073.0, Palivizumab). Preparat biopodobny dla paliwizumabu jest już w fazie badań. Wybór leków wynika z terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej — patent dla produktu Synagis (paliwizumab) już wygasł. W związku z tym oszczędności mogą być generowane od momentu wprowadzenia finansowania preparatu Rxulti w analizowanym wskazaniu”.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rxulti we wskazaniu schizofrenia u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.08.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Rxulti/Rexulti. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację pozytywną warunkowo. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla Rxulti

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2017 (Australia)</b>	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> PBAC rekomenduje umieszczenie brekspiprazolu na liście leków na schizofrenię wymagających zatwierdzenia przez autoryzowany personel (STREAMLINED) na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z lurazydonem. PBAC zaakceptował analizę minimalizacji kosztów w oparciu o jednakową skuteczność dawek brekspiprazolu 3,58 mg na dobę i lurazydonu 78,9 mg na dobę. PBAC uznał, że brekspiprazol nie jest gorszy pod względem skuteczności i bezpieczeństwa niż lurazydon.
<b>Zorginstituut Nederland 2019 (Holandia)</b>	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja <b>pozytywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie kryteriów wzajemnej wymienności uznano, że brekspiprazol (Rxulti) może być wymienny z innymi lekami w grupie obejmującej: aripiprazol, kariprazynę, paliperidon, kwetiapinę i risperidon. Można przyjąć standardową dawkę 3 mg.
<b>CADTH 2017 (Kanada)</b>	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja <b>pozytywna warunkowo</b> <u>Uzasadnienie:</u> Refundacja pod warunkiem spełnienia poniższych wymogów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refundacja w podobny sposób jak w przypadku innych doustnych postaci atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu osób dorosłych ze schizofrenią</li> <li>• Koszt leczenia brekspiprazolem w ramach planu lekowego nie powinien przekraczać kosztu leczenia najmniej kosztownym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym</li> </ul>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 1 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002863;</li> <li>• Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 2 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002870;</li> <li>• Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 3 mg, 28 tabl., GTIN: 05038256002887;</li> <li>• Rxulti (brekspiprazol), tabletki powlekane, 4 mg, 28, tabl., GTIN: 05038256002894</li> </ul>		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bulgaria	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Nie wskazano	Nie
Dania	100%	Nie wskazano	Nie
Estonia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	40%	Nie wskazano	Nie
Francja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	Nie wskazano	Nie
Irlandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	100%	Nie wskazano	Nie
Portugalia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	100%	Nie wskazano	Nie
Szwajcaria	100%	Nie wskazano	Nie
Szwecja	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	100%	Nie wskazano	Nie
Włochy	100%	Nie wskazano	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rxulti (brekspiprazol) jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Wnioskodawca nie wskazał, czy w wymienionych krajach finansowanie leku Rxulti (brekspiprazol) jest ograniczone. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Rxulti (brekspiprazol), w dawkach 1 mg, 2 mg, 3 mg oraz 4 mg (opakowania à 28 tabl.) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, w ramach refundacji aptecznej.

Objęcie refundacją leku Rxulti (brekspiprazol) odbywałoby się w ramach nowej grupy limitowej.

### Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego). Czas trwania poszczególnych epizodów choroby jest różny, związany z doborem odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Szacuje się, że występuje ona u 1% populacji. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2017 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem F20 – schizofrenia – korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła około 179 tys. Należy zauważyć, że liczba osób, które chorują na schizofrenię może być znacznie większa, gdyż część chorych odmawia leczenia.

Rokowanie warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi od chorego, opieki psychiatrycznej i od otoczenia pacjenta. Główną przyczyną zaostrzeń choroby jest niesystematyczność w przyjmowaniu leków lub ich całkowite odstawianie. Szacuje się, że problem ten może dotyczyć 40–80% chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu schizofrenii paranoidalnej. Brak współpracy dotyczy ponad 80% chorych z psychozą.

Zupełne wyleczenie (ustąpienie wszystkich objawów) notuje się w 10–35% przypadków schizofrenii. Tak zwane wyleczenie społeczne (powrót do niezależnego życia w społeczeństwie) jest możliwe w 55–80% przypadków. Niestety, ocenia się, że ok. 10–12% osób, u których rozpoznano schizofrenię, nie osiąga żadnej poprawy po zastosowaniu współczesnych form terapii.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał: aripiprazol, olanzapinę, rysperydon, lurazydon oraz kariprazynę.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BRE w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Wnioskowaną technologię porównano z ARY, OLA, LUR, KAR i RYS. Dla porównania BRE vs ARY włączono do AKL badanie bezpośrednie STEP 203. Natomiast porównania BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS przeprowadzono na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych.

#### Porównanie bezpośrednie BRE vs ARY (badanie STEP 203)

W badaniu STEP 203, w 6 tygodniowym okresie obserwacji, zarówno dla BRE stosowanego w dawce 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg, w porównaniu z ARY nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skalach PANSS, CGI-S, PSP i CGI-I względem wartości początkowych (*baseline*) oraz odpowiedzi na leczenie.

#### Porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS

Wyniki metaanalizy sieciowej, dotyczącej leczenia ostrych objawów schizofrenii, wskazały istotną statystycznie wyższość OLA nad BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także funkcjonowania społecznego. RYS osiągnął znacząco lepsze wyniki niż BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS oraz objawów pozytywnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BRE a LUR i KAR w zakresie skuteczności leczenia.

Natomiast wyniki metaanalizy sieciowej, dotyczącej leczenia podtrzymującego schizofrenii, wskazały wykazały brak istotnych różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. nawrotów choroby. Natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a nad LUR, KAR i RYS w zakresie oceny funkcjonowania.



### Skuteczność długookresowa BRE (badanie jednoramienne ZENITH)

Długookresowe wyniki (okres obserwacji: 52 tyg.) badania ZENITH są zbieżne z wynikami badania STEP 203: stosowanie BRE u pacjentów ze schizofrenią przyczynia się do redukcji wyniku w skali PANSS i CGI-S, a także zwiększenia wyników uzyskiwanych w skalach PSP i CGI-I.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### Porównanie bezpośrednio BRE vs ARY (badanie STEP 203)

W badaniu STEP 203, w 6 tyg. okresie obserwacji, dla żadnej z ocenianych dawek BRE (tj. 1 mg, 2,5 mg, 5 mg) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w porównaniu z ARY w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) czy przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. W żadnym z porównywanych ramion badania (tj. BRE 1 mg, BRE 2,5 mg, BRE 5 mg i ARY) nie raportowano zgonów.

Spśród poszczególnych AEs wykazano w grupie BRE 5 mg istotnie statystycznie częstsze występowanie akatyzi niż w grupie ARY (NNH=10). Dla pozostałych raportowanych poszczególnych AEs nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami (tj. BRE 1 mg / 2,5 mg / 5 mg vs ARY).

#### Porównanie pośrednio BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS

Wyniki metaanalizy sieciowej, dotyczącej leczenia ostrych objawów schizofrenii, wykazały wyższość terapii BRE nad: OLA w zakresie przyrostu masy ciała, wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów; nad LUR, KAR i RYS w zakresie częstości występowania akatyzi; nad LUR i RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny oraz nad RYS i OLA w zakresie wydłużenia odcinka QTc. Natomiast stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść BRE w porównaniu z OLA i RYS w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny oraz w porównaniu BRE vs KAR w zakresie wzrostu poziomu LDL.

Wyniki metaanalizy sieciowej, dotyczącej leczenia podtrzymującego w schizofrenii, wskazały wykazały brak istotnych różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS, w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. tolerancji na leczenie (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE's)). Wykazano statystycznie istotną wyższość BRE nad RYS w zakresie zmiany w poziomie prolaktyny. Natomiast u pacjentów leczonych BRE istotnie częściej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny niż u pacjentów leczonych OLA. W zakresie analizy bezpieczeństwa nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między BRE a LUR i KAR.

#### Akatyzja ogółem

W badaniu Chow 2020 (dotyczącym zarówno leczenia fazy ostrej i leczenia podtrzymującego schizofrenii) stwierdzono, iż w grupie BRE (dawka docelowa) odsetek pacjentów z akatyzją był niższy niż w grupach ARY, LUR, KAR i RYS. Natomiast w publikacji Demyttenaere 2019 wskazano, iż nie tylko stosowany preparat, ale także choroba pacjenta mają wpływ na częstość występowania akatyzi. W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii, wskaźnik akatyzi u pacjentów leczonych BRE oszacowano na 6,6% (95% CI: 7,7; 7,7).

Według ChPL Rxulti, do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) występujących po leczeniu brekspiprazolem należy zwiększone stężenie prolaktyny we krwi. Natomiast do często występujących AEs ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: wysypka; zwiększenie masy ciała; akatyzja, zawroty głowy, drżenie, sedacja; biegunka, nudności, ból górnej części jamy brzusznej; bóle pleców, ból w kończynie; zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie BRE w miejsce ARY, OLA oraz RYS jest [redacted]. Stosowanie BRE w miejsce KAR oraz LUR jest [redacted].

Z powodu braku randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Według oszacowań wnioskodawcy technologią o najmniejszym koszcie stosowania jest [redacted].

Cena maksymalna zbytu netto leku Rxulti, przy której koszt stosowania BRE nie jest wyższy od kosztu stosowania [redacted]. Oszacowana cena maksymalna jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji cena progowa [redacted].

Zgodnie z dodatkowymi oszacowaniami analityków Agencji (w związku z pominięciem części komparatorów w AE wnioskodawcy) stosowanie BRE w miejsce AMI, KLO, KWE, SER, SUL i ZYP. jest [REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji technologią o najmniejszym koszcie stosowania jest SUL.

Cena maksymalna zbytu netto leku Rxulti, przy której koszt stosowania BRE nie jest wyższy od kosztu stosowania SUL [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem AWB wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wyniki analizy wpływu na budżet [REDAKTOWANE] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej zarówno [REDAKTOWANE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, a także z braku zgodności doboru komparatorów pomiędzy analizami.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 2 warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową opcję terapeutyczną, jaką stanowi BRE. CADTH ograniczył rekomendację do refundacji w podobny sposób do innych doustnych postaci atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu osób dorosłych ze schizofrenią oraz ograniczenia kosztu leczenia BRE tak aby przekraczał kosztu leczenia najmniej kosztownym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.

### **Uwagi dodatkowe**

Nie dotyczy.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 32. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W przeglądzie wnioskodawcy nie przedstawiono porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z komparatorami: pominięto możliwość zastosowania u wnioskowanej populacji terapii: amisulprydem, klozapiną, kwetiapiną, sertyndolem, sulpirydem oraz zyprazydonem. (...)</p> <p>Należy zauważyć, iż w ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet (AWB) jako komparatory uwzględniono ww. substancje (...).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał:</p> <p>„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, lurasydony i kariprazyny. Dodatkowo porównanie z lurasydonom 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 lurasydonom. Ponadto porównano brekspiprazol do leków najczęściej refundowanych we wskazaniu schizofrenia w latach 2014-2019: aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu”.</p> <p>„W dokumencie AWB uwzględnienie amisulprydu, 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 brekspiprazolu stosował by ten właśnie lek, obecnie stosują inne leki niż klozapina (tj. udział pacjentów stosujących klozapinę został wskazany przez ekspertów jako 0%)”.</p> <p>Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko dotyczące niezasadności pominięcia w AKL i AE jako komparatorów dla BRE: amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny, sertyndolu, sulpirydu i zyprazydonu. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia ograniczenia komparatorów wyłącznie do leków dołączonych do listy refundacyjnej w ostatnich latach oraz leków najczęściej stosowanych. Natomiast zgodnie z zapisami rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, wnioskowaną technologię należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a nie wyłącznie wybranymi refundowanymi technologiami opcjonalnymi.</p>
<p>W analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia, pomimo nie wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną</p>	NIE	<p>Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał:</p> <p>7. „W ramach odpowiedzi Jak wskazano w rozdziale 1.4. analizy ekonomicznej, ponieważ żaden z porównywanych leków nie wykazywał wyższości nad innymi rozumianej jako podsumowanie skuteczności oraz profili bezpieczeństwa leków, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy w formule analizy minimalizacji kosztów. Oznacza to pominięcie porównania efektów klinicznych leczenia podczas analizy z uwagi na uznanie ich za równoznaczne. Szczegóły dotyczące wyników zdrowotnych każdej z technologii wykazano w dokumencie analizy klinicznej.</p> <p>8. „Stosunkując się do tej uwagi chcielibyśmy odnieść się do odpowiedzi na uwagę 7. i podtrzymać stanowisko mówiące o terapeutycznej równorzędności brekspiprazolu i komparatorów w kontekście całościowo rozumianej skuteczności oraz profili bezpieczeństwa leków, w kontekście leczenia krótkotrwałego (zaostrzeżeń) i długotrwałego (podtrzymującego). Wyniki przedstawione w dokumencie analizy klinicznej wskazują na niemożność wykazania wyższości żadnej z technologii, gdyż zależnie od badanego punktu końcowego, inny lek wykazuje korzystniejsze wyniki kliniczne. Ponadto, co podkreślano w dokumencie analizy klinicznej, kluczowy jest dobór leku przeciwpsychotycznego do indywidualnych potrzeb pacjenta, z szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa leku. Sprawia to, że wskazanie wyższości klinicznej wybranej technologii jest podejściem redukcjonistycznym i nie pozwala na uwzględnienie zmienności wewnątrz populacji pacjentów. W przypadku schizofrenii uwzględnienie zróżnicowanych potrzeb chorych jest niezwykle istotnym aspektem procesu terapeutycznego”.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko dotyczące niezasadności wyboru analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej.
W analizie wpływu na budżet przedstawiono niewłaściwe oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana interwencja będzie stosowana	NIE	Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań wskazał:  

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>BEACON</b>	Nct, Efficacy Study of OPC-34712 in Adults With Acute Schizophrenia, <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT013936">https://clinicaltrials.gov/show/NCT013936</a>
<b>Chow 2020</b>	Chow C. L., et al.: Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence, <i>Pharmacotherapy</i> ; 2020; 40 (6): 565-574.
<b>Demyttenaere 2019</b>	Demyttenaere K., et al.: Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>CNS Drugs</i> ; 2019; 33 (6): 549-566.
<b>EQUATOR</b>	Nct, Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults With Schizophrenia, <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668797">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01668797</a> , 2
<b>Huhn 2019</b>	Huhn M., et al.: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, <i>Lancet</i> ; 2019; 394 (10202): 939-951.
<b>Kishi 2018</b>	Kishi T., et al.: Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute Schizophrenia: a meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials, <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> ; 2018; 14 2519-2530.
<b>Kishi 2020</b>	Kishi T., et al.: Aripiprazole vs brexpiprazole for acute Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, <i>Psychopharmacology (Berl)</i> ; 2020; 237 (5): 1459-1470.
<b>Leucht 2017</b>	Leucht S., et al.: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute Schizophrenia: Systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors, <i>American Journal of Psychiatry</i> ; 2017; 174 (10): 927-942.
<b>LIGHTHOUSE</b>	Nct, Brexpiprazole in Patients With Acute Schizophrenia, <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810380">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810380</a> , 2013.
<b>Miura 2021</b>	Miura I., et al.: Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> ; 2021; 24 (3): 200-215.
<b>Ostuzzi 2022</b>	Ostuzzi G., et al.: Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in Schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants, <i>World Psychiatry</i> ; 2022; 21 (2): 295-307.
<b>Phalgunie 2022</b>	Phalguni A., et al.: Systematic literature review and network meta-analysis of Lurasidone, brexpiprazole and Cariprazine for Schizophrenia, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> , 2022.
<b>Pillinger 2020</b>	Pillinger T., et al.: Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with Schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis, <i>Lancet Psychiatry</i> ; 2020; 7 (1): 64-77.
<b>Reyad 2020</b>	Antoun Reyad A., Girgis E., Mishriky R.: Efficacy and safety of brexpiprazole in acute management of psychiatric disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Int Clin Psychopharmacol</i> ; 2020; 35 (3): 119-128.
<b>Schneider-Thoma 2022</b>	Schneider-Thoma J., et al.: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with Schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, <i>The Lancet</i> ; 2022; 399 (10327): 824-836.
<b>STEP 203</b>	Kane J.M., et al.: Overview of short- and long-term tolerability and safety of brexpiprazole in patients with schizophrenia. <i>Schizophrenia Research</i> 2016; 174: 93-98. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00905307?term=NCT00905307&amp;draw=2&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00905307?term=NCT00905307&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (data ostatniego dostępu: 17.08.2023 r.)
<b>VECTOR</b>	Nct, Study of the Effectiveness of Three Different Doses of OPC-34712 in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia, <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01396421">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01396421</a> , 2
<b>ZENITH</b>	Forbes A., et al.: A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> ; 2018; 21(5): 433-441. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397786?term=NCT01397786&amp;draw=2&amp;rank=1">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01397786?term=NCT01397786&amp;draw=2&amp;rank=1</a> (data ostatniego dostępu: 17.08.2023 r.)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>APA 2021</b>	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Third edition.
-----------------	--

<b>BAP 2020</b>	Barnes, T.R. et al. (2019) 'Evidence-based guidelines for The pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology', <i>Journal of Psychopharmacology</i> , 34(1), pp. 3–78. doi:10.1177/0269881119889296.
<b>CADTH 2017</b>	CADTH Common Drug Reviews, Clinical Review Report: Brexpiprazole (Rexulti): (Lundbeck Canada Inc. and Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.): Indication: Treatment of Schizophrenia in adults, 2017.
<b>CADTH 2017</b>	Brexpiprazole CADTH. <a href="https://www.cadth.ca/brexpiprazole">https://www.cadth.ca/brexpiprazole</a> (dostęp: 21.08.2023r.).
<b>Canadian Schizophrenia Guidelines 2017</b>	Remington, G. et al. (2017) 'Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults', <i>The Canadian Journal of Psychiatry</i> , 62(9), pp. 604–616. doi:10.1177/0706743717720448.
<b>EPA 2021</b>	Galderisi, S. et al. (2021) 'EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia', <i>European Psychiatry</i> , 64(1). doi:10.1192/j.eurpsy.2021.13.
<b>EPA 2022</b>	Vita, A. et al. (2022) 'European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in Schizophrenia', <i>European Psychiatry</i> , 65(1). doi:10.1192/j.eurpsy.2022.2315.
<b>PBAC 2017</b>	Brexpiprazole: Tablet 1 mg, tablet 2 mg, tablet 3 mg, tablet 4 mg; Rexulti Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)   Brexpiprazole: Tablet 1 mg, Tablet 2 mg, Tablet 3 mg, Tablet 4 mg; Rexulti. <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/201703/brexpiprazole-psd-march-2017">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/201703/brexpiprazole-psd-march-2017</a> (dostęp: 21.08.2023r.).
<b>PTP 2019</b>	Szulc A. et al.: Schizofrenia z objawami negatywnymi, Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019
<b>PTP 2019</b>	Szulc, A. et al. (2019) 'Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 1', <i>Psychiatria Polska</i> , 53(3), pp. 497–524. doi:10.12740/pp/onlinefirst/100698.
<b>PTP 2019</b>	Szulc, A., Dudek, D., et al. (2019) 'Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2', <i>Psychiatria Polska</i> , 53(3), pp. 525–540. doi:10.12740/pp/onlinefirst/100697.
<b>Zorginstituut Nederland 2019</b>	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2022) Brexpiprazole (Rxulti) for the treatment of schizophrenia in adults, Report   National Health Care Institute. <a href="https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2019/04/16/brexpiprazole-rxulti">https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2019/04/16/brexpiprazole-rxulti</a> (dostęp: 21.08.2023r.).
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Aigbogun 2018</b>	Aigbogun MS, Liu S, Kamat SA, Sapin C, Duhig AM, Citrome L. Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018;10:443-456. Published 2018 Aug 16.
<b>AWA ReagliA</b>	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; data ukończenia: 9 października 2020 r.
<b>CADTH 2017</b>	CADTH COMMON DRUG REVIEW Pharmacoeconomic Review Report for Rexulti, 2017
<b>ChPL Rxulti</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rxulti (data ostatniej aktualizacji: 14.06.2023 r.)
<b>e-Zdrowie</b>	<a href="https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii">https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii</a> (data dostępu: 16.08.2023 r.)
<b>Fulone 2021</b>	Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Switching Between Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: 10-Year Cohort Study in Brazil. <i>Front Pharmacol.</i> 2021 May 31;12:638001.
<b>Kearns 2021</b>	Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2021;17:125-137. Published 2021 Jan 20.
<b>Kulik 2015</b>	Kulik M et. al. Schizofrenia. Rola opiekunów w kreowaniu współpracy. Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., 2015.
<b>Obwieszczenie MZ 2023</b>	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r

---

<b>Okroj 2021</b>	Okroj A. Jakość życia pacjentów ze schizofrenią. Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu [online]. 28 czerwiec 2021, T. 6, nr 2, s. 21–32.
<b>PBAC 2017</b>	Public Summary Document – March 2017 PBAC Meeting, Brexspiprazole
<b>Raport GUS 2022</b>	Łysoń P. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2021 r., Wydział Statystyki Zdrowia, ISSN 2084-0470
<b>Szulc 2019</b>	<a href="https://docplayer.pl/167444110-Schizofrenia-z-objawami-negatywnymi-obciazenie-choroba-pacjentow-i-ich-bliskich-agata-szulc-erzy-samochowiec-redakcja-naukowa.html">https://docplayer.pl/167444110-Schizofrenia-z-objawami-negatywnymi-obciazenie-choroba-pacjentow-i-ich-bliskich-agata-szulc-erzy-samochowiec-redakcja-naukowa.html</a> (dostęp: 16.08.2023 r.)
<b>Yan 2020</b>	Yan T, Greene M, Chang E, et al. Health Care Cost in Patients With Schizophrenia Treated With Brexspiprazole Versus Other Oral Atypical Antipsychotic Therapy. Clin Ther. 2020;42(1):77-93.
<b>Zarządzenie Nr 117/2023/DGL</b>	Zarządzenie Nr 117/2023/DGL z dnia 8 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rxulti (brekspiprazol) stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, [REDACTED] Warszawa 2023
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Rxulti (brekspiprazol) stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, [REDACTED] Warszawa 2023;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Rxulti (brekspiprazol) stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, [REDACTED] Warszawa 2023;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rxulti (brekspiprazol) stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, [REDACTED] Warszawa 2023;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Rxulti (brekspiprazol) stosowanego w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, [REDACTED] Warszawa 2023;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Rxulti (brekspiprazol) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT OT.423.0.16.2023.2.KDe.