



## Rekomendacja nr 101/2023

z dnia 13 września 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpowrotnymi II generacji

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpowrotnymi II generacji pod warunkiem [redacted] i zastąpienia sformułowania: „złej tolerancji” na „brak tolerancji”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Z uwagi na dostępność leczenia, potrzeba zdrowotna w Polsce jest bardzo dużym stopniu zaspokojona. W leczeniu schizofrenii aktualnie są dostępne leki finansowane ze środków publicznych takie jak: aripiprazol, olanzapina, rysperydon, lurazydon, kariprazyna, amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono wszystkich spośród dostępnych możliwych opcji terapeutycznych oraz nie zachowano spójności analitycznej w ocenie względem komparatorów pomiędzy analizami, co obniża wiarygodność przedstawionych oszacowań.

Analiza kliniczna opiera się na porównaniu bezpośrednim z aripiprazolem oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanej technologii względem lurazydonu, kariprazyny, aripiprazolu, olanzapiny i rysperydonu. Uwzględniono przeglądy systematyczne i metaanalizy, w których, w zakresie poszczególnych punktów końcowych, uzyskano wyniki istotne statystycznie zarówno na korzyść, jak i na niekorzyść ocenianego leku. W przypadku ostrej fazy choroby, w zakresie zmiany całkowitego wyniku w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) wykazano przewagę olanzapiny i rysperydonu nad brekspiprazolem (BRE). Pomędzy BRE a LUR i KAR nie stwierdzono różnic w ww. zakresie. Z kolei w leczeniu podtrzymującym, uwzględniając pierwszorzędowy punkt końcowy jakim były nawroty choroby wykazano brak różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS. BRE był znamiennie lepszy względem OLA, LUR, KAR i RYS w redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a względem LUR, KAR i RYS w zakresie oceny funkcjonowania.

Spośród ww. technologii opcjonalnych porównanie bezpośrednie przeprowadzono względem jednego leku – aripiprazolu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (CMA) wykazała, że oceniana technologia jest [REDAKTOWANE]

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

Zgodnie z analizą wpływu na budżet prognozowany [REDAKTOWANE] wydatków związany z finansowaniem produktu Rxulti (brekspiprazol), z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia schizofrenii zalecają leki przeciwpsychotyczne, w tym również brekspiprazol.

Rekomendacje refundacyjne z innych krajów wskazują, że brekspiprazol może być traktowany zamiennie z lekami takimi jak aripiprazol, kariprazyna, paliperydon, kwetiapina i rysperidon oraz, że jest lekiem o podobnych korzyściach co lurazydon.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, bezpłatnie, w odrębnej grupie limitowej.

#### **Problem zdrowotny**

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Wyróżnia się różne typy schizofrenii: paranoidalna, hebefreniczna, katatoniczna, niezróżnicowana, rezydualna, prosta. Choroba charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami. Czas trwania poszczególnych epizodów jest różny, związany z doborem odpowiedniej terapii, a także z postawą pacjenta.

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Szacuje się, że występuje 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. Ponadto 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.

Rokowanie w przypadkach schizofrenii warunkowane jest wieloma czynnikami, zależnymi do nasilenia objawów choroby, od chorego, jego otoczenia i ciągłości procesu terapeutycznego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano: aripiprazol, olanzapinę, rysperydon, luraszodon, kariprazynę.

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny. Należy jednak zauważyć, że zakres porównania nie wyczerpuje pełnego spektrum terapii farmakologicznych, które można zastosować w analizowanym wskazaniu. Pominięto substancje takie jak: amisulpryd, klozapina, kwetiapina, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

Ponadto wiarygodność oszacowań obniża fakt, że nie zachowano spójności między porównaniami względem komparatorów w przedłożonych analizach.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Rxulti zawiera brekspiprazol.

Brekspiprazol jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Brekspiprazol wykazuje działanie modulujące w układach serotoniny i dopaminy, które łączy częściowo agonistyczne działanie w stosunku do receptorów serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> i dopaminowego D<sub>2</sub> i oraz działanie antagonistyczne w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>. Brekspiprazol wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów noradrenergicznych  $\alpha$ 1B/2C.

Brekspiprazol jest wskazany do leczenia schizofrenii u dorosłych.

Wnioskowane wskazanie dotyczy określonego stanu klinicznego, tj. schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Brekspiprazol (BRE) porównano z: luraszodanem (LUR), kariprazyną (KAR), aripiprazolem (ARY), olanzapiną (OLA) i rysperydonem (RYS). Możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego z ARY raz porównania pośredniego z ARY i pozostałymi komparatorami.

Do analizy porównującej leki bezpośrednio włączono:

- 1 badanie z randomizacją - STEP 203 (Kane 2016), w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii BRE względem ARY wśród dorosłych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii;

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z pozostałymi komparatorami, w celu przedstawienia porównania skuteczności i bezpieczeństwa BRE względem OLA, RYS, LUR i KAR włączono:

- 12 przeglądów systematycznych, w tym 8 dotyczących leczenia ostrych objawów schizofrenii i 2 dotyczące leczenia podtrzymującego (Huhn 2019, Leucht 2017, Kishi 2018, Kishi 2020, Miura 2021, Phalgunie 2022, Reyad 2020, Pillinger 2020, Ostuzzi 2022, Schneider-Thoma 2022, Chow 2020, Demyttenaere 2019).
- 1 raport HTA wydany przez CADTH w 2017 roku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu STEP 203 była: zmiana całkowitego wyniku w skali objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS) od wartości początkowej do 6 tygodnia.

Ryzyko błędu systematycznego w ww. badaniu, wg skali opisowej Cochrane, oceniono jako niskie w każdej z ocenianych domen.

Przeglądy systematyczne, wg skali AMSTAR 2, charakteryzują się krytycznie niską jakością (Demyttenaere 2019, Huhn 2019, Kishi 2018, Miura 2021, Phalguni 2022, Reyad 2020), niską jakością (Kishi 2020, Leucht 2017, Schneider-Thoma 2022) oraz umiarkowaną jakością (Ostuzzi 2022, Pillinger 2020).

### *Skuteczność*

#### Porównanie bezpośrednie: BRE vs ARY

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skali PANSS względem wartości początkowych (baseline).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skalach: CGI-S, PSP i CGI-I względem wartości początkowych oraz w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie.

#### Porównanie pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS (metaanaliza sieciowa)

- Leczenie ostrych objawów schizofrenii

Wykazano istotną statystycznie przewagę OLA nad BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS (SMD = 0,30 [95% CI: 0,15; 0,45]), objawów pozytywnych (SMD = 0,36 [95% CI: 0,21; 0,51]), negatywnych (SMD = 0,20 [95% CI: 0,08; 0,32]) i depresyjnych (SMD = 0,21 [95% CI: 0,06; 0,37]), a także funkcjonowania społecznego (SMD = 0,28 [95% CI: 0,04; 0,52]).

RYS uzyskał lepsze wyniki niż BRE w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS (SMD = 0,29 [95% CI: 0,14; 0,45]) oraz objawów pozytywnych (SMD = 0,44 [95% CI: 0,29; 0,59]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między BRE a LUR i KAR w zakresie skuteczności leczenia.

- Leczenie podtrzymujące schizofrenii

Wykazano brak istotnych różnic między BRE a OLA, LUR, KAR i RYS, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. nawrotów choroby.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BRE względem OLA, LUR, KAR i RYS w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania (odpowiednio SMD [95% CI]: -3,51 [-4,41; -2,62]; -2,56 [-3,57; -1,55]; -3,59 [-4,60; -2,58]; -3,59 [-4,49; -2,68]), a nad LUR, KAR i RYS w zakresie oceny funkcjonowania (odpowiednio SMD [95% CI]: 2,17 [0,88; 3,45]; 1,39 [0,16; 2,62]; 1,88 [0,53; 3,24]).

#### Skuteczność długookresowa BRE (badanie jednoramienne ZENITH, 52 tyg.)

Wyniki 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.

#### Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianego leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie: BRE vs ARY

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 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 pośrednie BRE vs OLA, LUR, KAR, RYS (metaanaliza sieciowa)

- Leczenie ostrych objawów schizofrenii

Wykazano 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 akatyzi;
- LUR i RYS pod względem zmian w poziomie prolaktyny;
- RYS i OLA w zakresie wydłużenia odcinka QTc.

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.

- Leczenie podtrzymujące schizofrenii

Wykazano 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).

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.

W grupie BRE odsetek pacjentów z akatyzią był niższy (2,38%-6,87% w zależności od dawki) niż w grupach ARY (8,44%-14,47%), LUR (5,63%-13,20%), KAR (8,97%-14,65%) i RYS (9,26%-10,62%).

##### Bezpieczeństwo długookresowe BRE (badanie jednoramienne ZENITH, 52 tyg.)

Nie odnotowano 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%).

#### ChPL Rxulti (brekspiprazol)

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) po leczeniu brekspiprazolem należy: zwiększone stężenie prolaktyny we krwi.

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

#### *Ograniczenia*

Wnioskowanie opiera się głównie na porównaniach pośrednich, co obniża wiarygodność przedstawionych wyników. Ponadto porównanie nie uwzględnia wszystkich leków, które mogą być zastosowane w analizowanym wskazaniu.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono wyłącznie koszty leków – BRE, ARY, LUR, OLA, RYS, KAR.

Stosowanie BRE jest [redacted] względem:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Stosowanie BRE jest [redacted] względem:

[redacted]  
[redacted]

Ceny progowe (niezależnie od RSS) z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

#### Ograniczenia

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

Stosowanie BRE w miejsce AMI, KLO, KWE, SER, SUL i ZYP [redacted]  
[redacted]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[redacted]  
[redacted]

#### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Rxulti (brekspiprazol) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania rocznej liczebności populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku technologii stosowanych w leczeniu schizofrenii.

#### Obliczenia własne

Nie przeprowadzono.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [redacted]

[redacted]

[redacted]

#### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:



- European Psychiatric Association (EPA 2015/2021/2022);
- American Psychiatric Association (APA 2020);
- British Association for Psychopharmacology (BAP 2019);
- Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (PTP 2019);
- Canadian Schizophrenia Guidelines (CSG 2017).

Wybór leku przeciwpsychotycznego zależy od wielu czynników specyficznych dla każdego chorego.

W wytycznych wymienia się:

- leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji: chloropromazynę, fluflenazynę, haloperydol, loksapinę, molindon, perfenazynę, pimozyd, tiorydazynę, tiotiksen, trifluoroperazynę;
- leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji: aripiprazol, asenapinę, brekspiprazol, kariprazynę, klozapinę, iloperydon, lurazydon, olanzapinę, paliperydon, kwetiapinę, rysperydon, zyprazydon.


U pacjentów, u których nie zaobserwowano pozytywnej odpowiedzi na dwa leki przeciwpsychotyczne zalecane jest leczenie klozapiną.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, w tym dwie pozytywne (PBAC 2017, Zorginstituut Nederland 2019) i jedną pozytywną warunkowo (CADTH 2017).

W rekomendacjach wskazano, że brekspiprazol może być traktowany zamiennie z lekami takimi jak aripiprazol, kariprazyna, paliperydon, kwetiapina i rysperidon (ZN 2019) oraz przynosi pacjentom podobne korzyści co lurazydon (PBAC 2017).

Warunkiem podanym przez CADTH jest refundacja na zasadach podobnych do refundacji innych atypowych, doustnych leków psychotropowych stosowanych w leczeniu schizofrenii dorosłych oraz koszt terapii brekspiprazolem nieprzekraczający kosztu terapii najmniej kosztownym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rxulti (brekspiprazol) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.650.2023.2.KKL, PLR.4500.651.2023.2.KKL, PLR.4500.652.2023.2.KKL, PLR.4500.653.2023.2.KKL), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku Rxulti (brekspiprazol) w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2023 z dnia 11 września 2023 roku w sprawie oceny leku Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

2. Raport nr OT.423.0.16.2023 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 przeciwpsychotycznymi II generacji