



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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 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,

we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS do poziomu kosztów leczenia aripiprazolem.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. 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. 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. Na schizofrenię choruje poniżej 1 % społeczeństwa, w Polsce wg danych NFZ jest to 179 tys. osób. 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), klopazyna, lurasydol (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.

Dowody naukowe

W badaniu STEP 203 wyniki dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych przedstawiono dla breksiprazolu stosowanego w dawkach: 0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg, a także dla aripiprazolu i placebo. W 6 tygodniowym okresie obserwacji, zarówno dla breksiprazolu stosowanego w dawce 1 mg, 2,5 mg, jak i dla dawki 5 mg, w porównaniu z aripiprazolem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w skalach PANSS, CGI-S, PSP i CGI-I względem wartości początkowych, jak również w zakresie odpowiedzi na leczenie.

W leczeniu ostrego epizodu schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wskazały istotną statystycznie wyższość olanzapiny nad breksiprazolem w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS, objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, a także funkcjonowania społecznego. Rysperydon osiągnął znacząco lepsze wyniki niż breksiprazol w zakresie całkowitej zmiany wyniku w skali PANSS oraz objawów pozytywnych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między breksiprazolem a lurasydem i kariprazyną w zakresie skuteczności leczenia.

W leczeniu podtrzymującym schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wskazały wykazały brak istotnych różnic między breksiprazolem a olanzapina, lurasydem, kariprazyna i rysperydonem, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. nawrotów choroby. Natomiast wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść breksiprazolu względem olanzapiny, lurasydu, kariprazyny i rysperydonu w zakresie redukcji średniej punktacji w skali oceny indywidualnej dla badania, a nad lurasydem, kariprazyną i rysperydonem w zakresie oceny funkcjonowania.

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

Wyniki metaanalizy sieciowej w leczeniu ostrego epizodu schizofrenii wykazały wyższość terapii brekspirazolem nad:

- olanzapiną w zakresie przyrostu masy ciała, wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i trójglicerydów;
- lurazydem, kariprazyną i ryseprydonem w zakresie częstości występowania akatyzi;
- lurazydem i rysperydonem pod względem zmian w poziomie prolaktyny;
- rysperydonem i olanzapiną w zakresie wydłużenia odcinka QTc.

Natomiast stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść brekspirazolem w porównaniu z olanzapiną i rysperydonem w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny oraz w porównaniu brekspirazol vs kariprazyna w zakresie wzrostu poziomu LDL.

W leczeniu podtrzymującym schizofrenii wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych różnic między brekspirazolem a olanzapiną, lurazydem, kariprazyną i rysperydonem, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. tolerancji na leczenie (przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AE's)).

Wykazano statystycznie istotną wyższość brekspirazolu nad rysperydonem w zakresie zmiany w poziomie prolaktyny.

Natomiast u pacjentów leczonych brekspirazolem istotnie częściej dochodziło do przerwania leczenia z dowolnej przyczyny niż u pacjentów leczonych olanzapiną.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy i analityków Agencji stosowanie brekspirazolu w miejsce aripirazolu, olanzapiny, amisulprydu, klozapiny, kwetiapiny, sertindolu, sulpirydu zyprasydonu oraz rysperydonu jest droższe niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS. Stosowanie brekspirazolu w miejsce kariprazyny oraz lurazydu jest tańsze z uwzględnieniem RSS oraz droższe przy braku uwzględnienia RSS niezależnie od przyjętej perspektywy.

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej, będzie związane z dodatkowymi kosztami poniesionymi z perspektywy NFZ.

Główne argumenty decyzji

1. *Dowody naukowe (metaanalizy sieciowe) wskazują, że brekspiprazol nie jest gorszy od refundowanych komparatorów, a prawdopodobnie wykazuje przewagę w niektórych aspektach profilu bezpieczeństwa nad częścią z nich.*
2. *Jedyną RCT przeprowadzono dla porównania aripiprazolu, w którym nie wykazano istotnie statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.*
3. *Koszt stosowania brekspiprazolu jest wyższy od kosztu stosowania zdecydowanej większości komparatorów.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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”; data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.