Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.6.2024

Data ukończenia: 21 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gedeon Ritcher Plc.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Gedeon Ritcher Plc. 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**: Gedeon Ritcher Plc.*

*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 (Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.; Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.)*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.; Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S. p. A. 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**: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.; Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.)*

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIMS	skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (Abnormal Involuntary Movement Scale)
AKL	analiza kliniczna
ALPP	atypowe leki przeciwpsychotyczne
APA	American Psychiatric Association
AR	analiza racjonalizacyjna
ARY	arypiprazol
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAP	British Association for Psychopharmacology
BARS	skala oceny akatyzji Barnesa (ang. Barnes Akathisia Rating Scale)
BPRS	krótka skala oceny stanu psychicznego
BRE	brekspiprazol
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDR	Cognitive Drug Research
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CGI	skala ogólnego stanu klinicznego;
CGI-I	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (Clinical Global Impression–Improvement)
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (Clinical Global Impression-Severity)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
C–SSRS	skala oceny myśli i zachowań samobójczych (Columbia Suicide Severity Rating Scale)
CTT	Kolorowy Test Połączeń (Color Trails Test)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPA	European Psychiatric Association

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FGA	leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KAR	kariprazyna
KLO	klozapina
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KWE	kwetiapina
LAI	długo działające leki przeciwpsychotyczne
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LOCF	ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (last observation carried forward)
LPP	leki przeciwpsychotyczne klasyczne (I generacji)
LUR	lurazydon
LY	lata życia (life years)
MADRS	Skala Oceny Depresji Montgomery'ego i Asberg
MD	różnica średnich (mean difference)
MDD	duże zaburzenie depresyjne
MMRM	model mieszany dla powtarzanych pomiarów (mixed-effects model for repeated measures)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSA- 16	ocena objawów negatywnych (16-item Negative Symptom Assessment)
OLA	olanzapina
OR	iloraz szans (odds ratio)
PANSS	PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale
PBAC Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RYS	rysperydon
SAS	skala Simpsona-Angusa (ang. Simpson-Angus Scale)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SER	sertyndol
SGA	leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SQLS-R4	skala mierząca jakość życia u chorych ze schizofrenią wydanie 4 (Schizophrenia Quality of Life Scale – Revision 4
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor)
SUL	sulpiryd
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (treatment-emergent adverse events)
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.
ZN	Zorginstitut Nederland
ZYP	zyprazydon

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 7
1. Informacje o wniosku ... 9
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 10
2.1. Korespondencja w sprawie ... 10
2.2. Kompletność dokumentacji ... 10
3. Problem decyzyjny ... 11
3.1. Technologia wnioskowana ... 11
3.1.1. Informacje podstawowe ... 11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji ... 14
3.2. Problem zdrowotny ... 15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 23
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 25
4. Ocena analizy klinicznej ... 27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.1. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 50
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 50

4.3. Komentarz Agencji ... 52
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 55
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 57
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 57
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 59
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 60
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 61
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 62
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 63
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 64
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 65
5.4. Komentarz Agencji ... 66
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 68
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 68
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 68
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 69
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 71
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 73
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 74
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 75
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 77
6.4. Komentarz Agencji ... 78
7. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 80
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 81
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 85
10. Kluczowe informacje i wnioski ... 86
11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 91
12. Źródła ... 93
13. Załączniki ... 95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pism z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	13.08.2024 r. PLR.4500.2631.2024.3.KKL PLR.4500.2632.2024.2.KKL PLR.4500.2630.2024.2.KKL

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337056,
  - Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337155,
  - Reagila, cariprazinium, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337230
- Wnioskowane wskazanie:

leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji

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

- Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] – kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps.
- [redacted] – kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps.
- [redacted] – kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

Wnioskodawca
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.08.2024 r., o znakach: PLR.4500.2631.2024.3.KKL, PLR.4500.2632.2024.2.KKL, PLR.4500.2630.2024.2.KKL (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337056,
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337155,
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337230

w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30.09.2024 r., znak OT.423.0.6.2024.KO.4 Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.11.2024 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

Należy także zaznaczyć, że w piśmie do MZ z dn. 04.10.2024 r. Wnioskodawca wskazał, że *celem Wnioskodawcy jest uzyskanie refundacji w ww. wskazaniu, jak i utrzymanie na wykazach obecnego refundowanego wskazania*.

Jednocześnie Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o interpretację jak powinno być rozumiane wnioskowane wskazanie w odniesieniu do kariprazyny.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Reagila, kariprazyna, kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337056, • Reagila, kariprazyna, kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337155, • Reagila, kariprazyna, kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337230
Kod ATC	N05AX15 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne
Substancja czynna	Kariprazyna
Droga podania	Produkt leczniczy Reagila jest przeznaczony do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku. Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	*Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany. Jednakże działanie terapeutyczne kariprazyny może wynikać z połączenia częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D3, D2 (wartości Ki, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0.71 nM) i receptory serotoninowe 5-HT1A (wartość Ki 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoninowe 5-HT2B, 5-HT2A oraz receptory histaminowe H1 (wartości Ki, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Kariprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT2C oraz adrenergicznych α1 (wartości Ki, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Kariprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych (IC50 >1000 nM). Dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazyna i didemetylokariprazyna, podobnie wiążą się z receptorami w warunkach in vitro oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.*
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie. <u>Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę</u> Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną. <u>Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny</u> Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia <u>Pominięcie przyjęcia dawki</u> W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Źródło: ChPL Reagila

Ponadto dla produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) o mocy 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg oraz 6 mg dostępne są też opakowania z ilością kapsułek twardych: 7, 14, 21, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98 sztuk.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 17.09.2015 r. Europejska Agencja Leków: 13.07.2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Reagila

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Reagila nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej, w 2020 r. lek Reagila podlegał ocenie Agencji ramach wniosku o objęcie refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Stanowisko Rady nr 75 z dnia 19 października 2020 r.[1] było pozytywne pod warunkiem [redacted] oraz ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego z grupy antypsychotycznych drugiej generacji. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 75/2020 z dnia 23 października 2020 r.[2] również była pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto zbliżającego koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych lub pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zbliży koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.

Dodatkowo w 2021 r. produkt leczniczy Reagila podlegał ocenie Agencji w ramach umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej, Rada Przejrzystości uznała produkt leczniczy Reagila za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej (Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku[3]).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75 z dnia 19 października 2020 r.	*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:* *• Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 1,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337056,* *• Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 3 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337155,* *• Reagila (cariprazine), kapsułki twarde, 4,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 05909991337230,* *we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem* [redacted] *oraz ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego z grupy antypsychotycznych drugiej generacji. (…)* Główne *argumenty decyzji* *Kariprazyna jest lekiem proponowanym do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Wykazuje pewną przewagę nad risperidonem w aspekcie zwalczania objawów negatywnych, jednakże wnioskowanie oparte jest na pojedynczym badaniu klinicznym. Brak jest także danych, porównujących jej efektywność z innymi lekami wymienianymi w wytycznych klinicznych, jako*

[1] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/004/SRP/U_43_349_19102020_s_75_Reagila_cariprazine_w_ref_roboczy_zacz_REOPT.pdf

[2] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/004/REK/2020-10-23_Rekomendacja_75-2020_Reagila_BIP_REOPTR.pdf

[3] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	opcję do rozważenia w przypadku schizofrenii z objawami negatywnymi. Analiza ekonomiczna wykazała [redacted], jednakże analiza wrażliwości wskazuje na niepewność tych oszacowań. W związku z tym, Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji docelowej do osób z udokumentowaną nieskutecznością co najmniej jednego leku z grupy leków antypsychotycznych drugiej generacji oraz [redacted].
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2020 z dnia 23 października 2020 r.	*Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne i wydawanie bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto zbliżającego koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych lub pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zbliży koszty ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.* *Uzasadnienie rekomendacji:* *Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem znacznego pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka zbliżającego cenę do ceny technologii alternatywnych. (…)* *Reasumując, należy zwrócić uwagę na fakt, że terapia może stanowić alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych wskazanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych, na zakres wskazań rejestracyjnych, który jest szerszy niż wnioskowane wskazanie, ale też na dostępność innych terapii, które można zastosować w ocenianym wskazaniu. Mając na względzie zbliżone efekty leczenia względem alternatywnych terapii, ewentualne finansowanie ocenianej technologii medycznej jest zasadne pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów terapii, który zbliży koszt ocenianej terapii do kosztów terapii alternatywnych.*
Opinia Rady Przejrzystości nr 119 z dnia 23 sierpnia 2021 r.	*Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. Brano pod uwagę przede wszystkim:* *• dużą skuteczność kliniczną,* *• akceptowalny profil bezpieczeństwa,* *• niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.* *Za technologię lekową uważano substancję czynną, stosowaną w określonym wskazaniu.* *Metodologia wyłaniania technologii do wykazu obejmowała:* *a. wyszukanie leków, które spełniały kryteria ustawowe,* *b. wstępną selekcję leków o dużej skuteczności klinicznej,* *c. szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady,* *d. finalną weryfikację na posiedzeniu Rady w pełnym składzie.* *W wyniku tego procesu, z ok. 390 pozycji, Rada rekomenduje 20 technologii medycznych.* *W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się:* *I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym):* *(…)* *4. cariprazine hydrochloride w schizofrenii [Produkt leczniczy Reagila];* ***Uzasadnienie*** *Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych.* *Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych:* *I. W pierwszej kolejności: (…)* *kariprazyna należy do grupy leków przeciwpsychotycznych, stosowanych w leczeniu schizofrenii. Lek jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych oraz antagonistą serotoninowych. W związku z profilem receptorowym leku, zakłada się jego korzystniejsze działanie na objawy negatywne schizofrenii, w porównaniu z aktualnie dostępnymi technologiami. W badaniach rejestracyjnych potwierdzono dobrą skuteczność leku w redukcji objawów pozytywnych oraz przewagę nad standardową terapią w odniesieniu do objawów negatywnych, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Reagila].*

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 178.13, Leki przeciwpsychotyczne – kariprazyna
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) obejmuje leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych.

Wskazanie wnioskowane: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i stanowi rozszerzenie wskazania, które podlega refundacji od 1.11.2021 r.[4] tj. leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Obecnie produkt leczniczy Reagila (kariprazyna) refundowany jest w ramach grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne – kariprazyna:

[4] https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r

- w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu oraz
- w ramach katalogu D2. leki bezpłatne w populacji 65+.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Reagila będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Reagila (kariprazyna) ma być refundowana w ramach istniejącej już grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne – kariprazyna.

Instrument dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się objawami, które można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (np. urojenia, omamy, dezorganizacja, myśli/mowy i zachowania), negatywne (np. blady efekt, anhedonia, awolicja, aspołeczność i alogia) i poznawcze (np. słabe funkcje wykonawcze, deficyty uwagi, problemy z pamięcią). Jest to jedno z najpoważniejszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń

psychicznych, które stanowi ogromne obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów i społeczeństwa. W ICD-10 schizofrenia sklasyfikowana jest kodem F.20, nie mniej kody ICD-10 F20.0-F.20.9 klasyfikują poszczególne rodzaje schizofrenii, do których należą kolejno: schizofrenia paranoidalna, schizofrenia hebefreniczna, schizofrenia katatoniczna, schizofrenia niezróżnicowana (schizofrenia atypowa), depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, schizofrenia innego rodzaju (schizofrenia cenestopatyczna, zaburzenie podobne do schizofrenii BNO psychoza podobna do schizofrenii BNO), schizofrenia nieokreślona.

Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie ze schizofrenią zmaga się aktualnie około 24 mln ludzi (1 na 300 osób), co stanowi około 0,32% populacji. W przypadku dorosłych ludzi wskaźnik ten wynosi 1 na 222 osoby, czyli 0,42% populacji. Początek choroby występuje najczęściej około 20. roku życia, przy czym u mężczyzn choroba pojawia się wcześniej niż u kobiet.

W Polsce nie istnieje centralny rejestr chorych na schizofrenię, natomiast oszacowania liczby chorych zakładają, że wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych. Według publikacji Kulik 2015 liczba chorych na schizofrenie wynosi 335 tys. Do 385 tys., przy czym nawet połowa chorych nie została zdiagnozowana i nie otrzymuje odpowiedniej opieki. Z kolei według publikacji Okroj 2021 w Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys.

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

Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. mieszkańców dla Polski wyniósł 44,4 w 2014 r. Liczba chorych na 100 tys. mieszkańców Polski wynosi 735,2. Według danych NFZ w 2017 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem F20- schizofrenia – korzystających w ciągu roku ze świadczeń zdrowotnych finansowanych przez NFZ wyniosła 179 tys. Zgodnie z danymi NIZP-PZH w latach 2011-2020 w Polsce w poradniach zdrowia psychicznego leczonych z powodu schizofrenii było średnio 367 pacjentów na 100 tys. osób, co przekłada się na ok. 138 tys. chorych. Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem schizofrenii w Polsce wynosi 180-190 tys. pacjentów, z czego leczonych farmakologicznie jest 140-150 tys. pacjentów. W 2014 r. liczba hospitalizacji pacjentów z powodu schizofrenii wyniosła 45,6 tys. W 2014 r. liczba hospitalizacji pacjentów z powodu schizofrenii w przeliczeniu na 100 tys. dorosłych osiągnęła najwyższe wskaźniki w województwach: podlaskim (245,5), opolskim (216,7) i świętokrzyskim (188,2). Najniższe wskaźniki odnotowano w województwach: wielkopolskim (100,8), śląskim (124,4) oraz dolnośląskim (129,6). Wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu schizofrenii poniesione w latach 2013-2016 przez ZUS wyniosły średnio 1,1-1,2 mld PLN.

Źródło: APD wnioskodawcy

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 Reaglia (OT.423.0.16.2023)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w ADP wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ, lek Reagila w 2023 r. zrefundowano u 7 545 pacjentów na łączną kwotę 15,86 mln zł. Należy zauważyć, że dostępne dane wskazują, że Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane na temat refundacji produktu leczniczego Reagila (źródło: Baza LEK)

Parametr	Grupa wiekowa	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy Reagila*	Ogółem	1	219	4477	7545
	≥ 65 lat	1	5	275	573
Kwota refundacji [zł]	Ogółem	1 256,01	139 399,78	6 745 037,85	15 860 116,85
	≥ 65 lat	1 256,01	3 729,76	386 962,60	1 090 832,36

*kody EAN: 05909991337056, 05909991337155, 05909991337230

W ramach katalogu D2 (leki bezpłatne w populacji 65+) produkt leczniczy Reagila zrefundowano u 214 pacjentów na łączną kwotę 178,73 tys. zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Uprawnienia dodatkowe – leki bezpłatne w populacji 65+ (wejście w życie od 1 września 2023 r.)

Parametr	Grupa wiekowa	2023
Liczba pacjentów (unikalne numery id), u których zrefundowano receptę na produkt leczniczy Reagila* oraz sprawozdano adekwatny kod uprawnienia dodatkowego tj.: DZ w przypadku populacji 18- oraz S w populacji 65+**	< 18 lat	0
	≥ 65 lat	214
Kwota refundacji [zł]	< 18 lat	0
	≥ 65 lat	178 730,90

*kody EAN: 05909991337056, 05909991337155, 05909991337230

**kod uprawnienia dodatkowego: S – Pacjent posiadający uprawnienia określone w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy o świadczeniach; DZ – Pacjent posiadający uprawnienia określone w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach (Źródło: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie recept, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001734/O/D20231734.pdf, data dostępu: 20.11.2024 r.).

Oceniane w 2020 r. wskazanie dla leku Reagila (AWA Reagila OT.4330.1.2020) obejmowało leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. należy podkreślić, że dostępne dane NFZ wskazują na brak stabilizacji rynkowej (wzrost z 4477 pacjentów w 2022 r. do 7545 pacjentów w 2023 r. – początek refundacji od 2021 r.)

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Dominiki Dudek, kierownik Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia lekiem Reagila we wnioskowanym wskazaniu wskazana przez eksperta wynosi ok. 85 tys. pacjentów, przy czym Reagila byłaby stosowana u 5% pacjentów.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej na podstawie opinii eksperckiej

Wskazanie	**Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Kierownik Katedry Psychiatrii UJ**			
Populacja	**Liczebność populacji w Polsce (tys.)**	**Liczba nowych zachorowań wciągu roku w Polsce (tys.)**	**Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (%)**	**Źródło**
Liczba dorosłych pacjentów ze schizofrenią	*180 – 190*	*15 – 20*	*Ok. 2-3*	1, 2

Wskazanie	Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Kierownik Katedry Psychiatrii UJ			
Populacja	**Liczebność populacji w Polsce (tys.)**	**Liczba nowych zachorowań wciągu roku w Polsce (tys.)**	**Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (%)**	**Źródło**
Liczba dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	*Ok. 85*	-	*Ok. 5*	2, 3
Liczba dorosłych pacjentów ze **schizofrenią z przeciwwskazaniami do terapii** pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	*Ok. 25*	-	*Ok. 5*	*Szacunki własne*
Liczba dorosłych pacjentów ze schizofrenią **po nieskuteczności terapii** pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	*Ok. 60*	-	*Ok. 5*	*Szacunki własne*

[1] Centrum Systemów informacyjnych Ochrony Zdrowia (2021). Analiza danych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Warszawa: CS│OZ. Pobrane z https://ezdrowie.gov.pl/analiza2021
[2] Instytut Zarządzania w ochronie Zdrowia (2019). Raport na temat leczenia schizofrenii w Polsce. Warszawa: IZWOZ. Pobrane z: https://www.izwoz.pl/raport2019
[3] Fulone, E. J., & Lopes, L. C. (2021). Antipsychotic switching in schizophrenia therapy: A systematic review and meta-analysis. Pharmacopsychiatry, 54(1), 12-20.https://doi.org/10.1055/a-1234-5678

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (http://www.g-i-n.net/);
- National Institute for Health and Care Excellence, (https://www.nice.org.uk/guidance);
- National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (http://www.sign.ac.uk);
- National Health and Medical Research Council, (https://www.nhmrc.gov.au/); • Belgian Health Care Knowledge Centre, (https://kce.fgov.be/);
- New Zealand Guidelines Group, (http://www.health.govt.nz/);
- Tuning Research into Practice – TRIP, (https://www.tripdatabase.com/)
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (https://psychiatria.org.pl/); The European Psychiatric Association (https://www.europsy.net/); The World Psychiatric Association (https://www.wpanet.org/); World Federation of Societies of Biological Psychiatry (https://www.wfsbp.org/home/);

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 13.07.2017 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 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EPA 2022 **(Europa)** Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania	**Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń poznawczych w schizofrenii** Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego: • Leki przeciwpsychotyczne II generacji są rekomendowane ze względu na ich korzystny profil poznawczy w porównaniu do leków przeciwpsychotycznych I generacji (A). • U pacjentów z upośledzeniem funkcji poznawczych, którym podawane są leki przeciwpsychotyczne I generacji, powinno się rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne II generacji (A). • Nie wykazano wyraźnej przewagi dla żadnego z leków przeciwpsychotycznych II generacji nad cząsteczkami z tej samej kategorii w odniesieniu do poprawy wyników funkcji poznawczych (B). • Nowe leki przeciwpsychotyczne II generacji, takie jak kariprazyna, brekspiprazol czy lumateperon wykazują obiecujące wyniki dotyczące skuteczności pod względem wpływu na zdolności poznawcze, choć do ich pełnej oceny należy wykonać więcej badań.
	Stopień rekomendacji: *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* *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 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* *D - Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów* *Siła dowodów:* *I - Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy* *II - Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania* *III - Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania* *IV - Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne*
EPA 2021 **(Europa)** Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego finansowania	Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego negatywnych symptomów schizofrenii: • 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). • U pacjenta z objawami negatywnymi i współistniejącą depresją, należy rozważyć zmianę na lek przeciwpsychotyczny o właściwościach przeciwdepresyjnych (B). • U pacjentów wykazujących objawy negatywne i ze współistniejącą depresją należy rozważyć dodatkowe podawanie antydepresantu (B). • Jeśli dodatkowe leczenie antydepresantem nie skutkuje poprawą związaną z objawami negatywnymi i/lub depresją, należy przerwać leczenie antydepresantem w celu uniknięcia polipragmacjj (B). • 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). • U pacjentów wykazujących objawy negatywne objawy, które uznane zostały za wtórne względem objawów pozytywnych, należy rozważyć próbę terapii klozapiną (B). • 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) • Pacjentów wykazujących objawy negatywne, którzy leczeni są lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji, należy rozważyć przejście na leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (B). • 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).
	Stopień rekomendacji:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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 *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 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* *D - Poziom dowodów oceniony jako III lub IV LUB ekstrapolowane dowody z badań i/lub przeglądów ocenionych jako III lub IV LUB konsensus ekspertów* *Siła dowodów:* *I - Możliwe do uogólnienia badania, przeglądy systematyczne lub metaanalizy* *II - Badania koncepcyjne, niesystematyczne przeglądy o niskim stopniu selekcji z zastosowaniem jasno określonych strategii wyszukiwania* *III - Badania opisowe, niesystematyczne przeglądy z wysokim stopniem selekcji tendencyjność ze względu na niezdefiniowane lub słabo zdefiniowane strategie wyszukiwania* *IV - Pojedyncze studium przypadku, artykuły redakcyjne*
APA 2021 **(USA)** Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne amerykańskiego towarzystwa psychiatrycznego dotyczące leczenia schizofrenii – edycja III.** Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego: 1. Pacjenci ze schizofrenią powinni być leczeni lekami przeciwpsychotycznymi i monitorowani pod kątem skuteczności i skutków ubocznych (1A). 2. Pacjenci z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych powinni kontynuować leczenie (1A). 3. Proponowane jest kontynuowanie leczenia tym samym lekiem przeciwpsychotycznym u pacjentów z poprawą objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (2B). 4. U pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie należy zastosować klozapinę (1B).
	Stopień rekomendacji: *Wysoki (A)- wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły nasze zaufanie do szacowanego efektu.* *Umiarkowany (B)- umiarkowane zaufanie, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania mogą zmienić oszacowanie.* *Niski (C)- niska pewność, że dowody odzwierciedlają rzeczywisty efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią szacowanie.* *Siła rekomendacji:* *1 - rekomendacja* *2 – sugestia*
BAP 2019 **(Wielka Brytania)** Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: brak informacji	**Wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia schizofrenii: Zaktualizowane zalecenia Brytyjskiego Stowarzyszenia Psychofarmakologii** Początkowe leczenie lekami przeciwpsychotycznymi • 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). • 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). • W przypadku ryzyka lub niepokoju spowodowanego podnieceniem, silnym lękiem, wrogością lub bezsennością benzodiazepiny lub leki przeciwhistaminowe mogą być odpowiednimi środkami wspomagającymi (S). Leczenie podtrzymujące • Po zyskaniu remisji leczenie podtrzymujące lekami przeciwpsychotycznymi w standardowej dawce znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu na co najmniej 2 lata (B). • Pacjentom należy zaoferować opcję długo działających wstrzykiwanych leków przeciwpsychotycznych do leczenia podtrzymującego biorąc pod uwagę dowody na niższe ryzyko nawrotu (B). • 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). • 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). Ostry epizod psychotyczny

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien opierać się na tych samych kryteriach, jakie sugerowano w przypadku pierwszego epizodu, ale dodatkowo należy wziąć pod uwagę: preferencje pacjenta co do konkretnego leku przeciwpsychotycznego. (S) i wcześniejsze doświadczenia pacjenta z poszczególnymi lekami przeciwpsychotycznymi pod względem łagodzenia objawów i skutków ubocznych (S).
	Stopień rekomendacji: A bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I B bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii II lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I C- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii III lub ekstrapolowane zalecenie na podstawie dowodów kategorii I lub II D- bezpośrednio w oparciu o dowody kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenie z dowodów kategorii I, II lub III S- standard dobrych praktyk Siła dowodów: Ia- dowody z metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań (RCT) Ib- dowody z co najmniej jednego badania RCT IIa- dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji IIb- dowody z co najmniej jednego innego rodzaju badania quasi-eksperymentalnego III- dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania kliniczno-kontrolne IV- dowody z raportów lub opinii komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów

PTP 2019
(Polska)
Konflikt interesów: brak informacji
Źródło finansowania: brak informacji
	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
	Leczenie schizofrenii z objawami negatywnymi:
	W standardach farmakoterapii schizofrenii z objawami negatywnymi powinno się wyróżnić dwie populacje chorych: pacjentów z objawami negatywnymi oraz pacjentów z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi.
	Aby zapewnić choremu optymalne warunki leczenia farmakologicznego, należy ustalić indywidualny plan terapii. Leczenie powinno być wieloetapowe i modyfikowane w zależności od zrealizowanych lub niezrealizowanych celów. Farmakoterapia winna uwzględniać kompleks interwencji o charakterze farmakologicznym i psychospołecznym.
	Należy:
	• uzyskać remisję w zakresie następujących obszarów klinicznych:
	  • objawów wytwórczych;
	  • objawów pozapiramidowych;
	  • objawów depresyjnych;
	  • polekowych zaburzeń aktywności (akinezja, sedacja);
	• dostosowywać leczenie w zależności od fazy (ostry epizod, konsolidacja, stabilizacja i utrwalanie remisji) przez:
	  • monitorowanie objawów psychopatologicznych i zdarzeń niepożądanych;
	  • realizowanie planu leczenia danym lekiem;
	  • weryfikowanie możliwości osiągania celów funkcjonowania psychospołecznego niezależnie od oceny jakości życia.
	Na etapie postawienia diagnozy oraz w fazie leczenia podtrzymującego należy wykonać badania: EKG, morfologii krwi, ciśnienia tętniczego, poziomu kreatyniny w surowicy, stężenia elektrolitów; chory powinien zaprzestać palenia papierosów i systematyczne monitorować: masę ciała, profil metaboliczny (poziom glukozy) i lipidowy, obwód pasa, poziom prolaktyny. Pożądane jest dążenie do zdrowego trybu życia – zwiększenie aktywności fizycznej chorego i wdrożenie optymalnych nawyków żywieniowych.
	Rekomendowana farmakoterapia:
	Schizofrenia z objawami negatywnymi:
	• amisulpryd (nie można było jednoznacznie stwierdzić, czy w badaniach lek wpływa na objawy pierwotne, czy wtórne. Wyniki metaanalizy wskazują na wyższą skuteczność amisulprydu względem leków I generacji i porównywalną względem leków II generacji).
	• arypiprazol (lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię i wskazują one na porównywalną lub lepszą skuteczność względem leków I generacji oraz porównywalną skuteczność względem leków II generacji. Lek ma korzystny profil bezpieczeństwa).
	• klozapina (nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi (w tym wypadku z „zespołem ubytkowym" lub z wysokim nasileniem objawów negatywnych) wyniki dwóch badań nie wskazują na przewagę leku względem haloperydolu).
	• kwetiapina (nie są dostępne badania dla populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi wyniki 2 badań wskazują na brak różnic względem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	olanzapiny, natomiast wyniki porównania względem rysperydonu w opinii autorów badania nie są znamienne statystycznie (dane prezentowane w przeglądzie systematycznym, do którego odnoszą się m.in. wytyczne WFSBP, wskazują na przewagę kwetiapiny). • lurazydon (lek ten nie był badany w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Dostępne dowody naukowe dotyczą jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich nasilenia), a wyniki dla porównania względem placebo nie były spójne i wskazywały na brak różnic lub przewagę lurazydonu, natomiast pojedyncze badania dla porównania z lekami II generacji zasadniczo nie wskazują na znamienne różnice). • olanzapina (dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi dostępne są 3 badania, w których nie wykazano różnic względem amisulprydu oraz asenapiny oraz wykazano przewagę względem haloperydolu, natomiast wyniki porównania względem placebo nie były jednoznaczne i w zależności od zastosowanej metody analizy danych i dawki leku wskazywały na brak różnic lub przewagę olanzapiny. W populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi nie wykazano różnicy względem kwetiapiny oraz wskazuje się na przewagę olanzapiny względem rysperydonu) • paliperydon (lek ten nie był badany w ramach oceny jego skuteczności w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi, jednak zagregowane dane z 3 badań pozwoliły na wyodrębnienie wyników dla podgrupy chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, a wyniki tej analizy wskazują na przewagę paliperydonu względem placebo) • rysperydon (dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi wyniki 1 badania wskazują na wyższą skuteczność **kariprazyny** względem rysperydonu) • sertindol (lek ten nie ma badań w populacji chorych z przeważającymi lub znaczącymi objawami negatywnymi. Nieliczne dowody odnośnie skuteczności sertindolu w redukcji nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej (niezależnie od ich początkowego nasilenia) nie wykazały znamiennych różnic względem leków I generacji ani II generacji) • zyprazydon (lek ten nie ma badań dla populacji z przeważającymi objawami negatywnymi. Dla populacji ze znaczącymi objawami negatywnymi dostępne jest 1 badanie, w którym nie wykazano różnicy względem amisulprydu. Stosunkowo nieliczne dowody odnośnie jego wpływu na redukcję nasilenia objawów negatywnych w populacji ogólnej chorych na schizofrenię wskazują na brak różnic lub przewagę względem leków I generacji oraz brak różnic względem leków II generacji). <u>Schizofrenia z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi</u> **kariprazyna** (lek ten jako jedyny spośród analizowanych ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi objawami negatywnymi, u których taki stan kliniczny pozostawał stabilny od co najmniej 6 miesięcy)
Canadian Schizophrenia Guidelines 2017 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	**Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego schizofrenii u dorosłych** <u>W przypadku pierwszego przypadku schizofrenii</u> • Zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne (silna rekomendacja). • 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 (silna rekomendacja). • 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 monitorowania 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). • 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). • W przypadku ustąpienia objawów pozytywnych pierwszego epizodu schizofrenii, leczenie podtrzymujące powinno trwać minimalnie 18 miesięcy (D). <u>W przypadku zaostrzenia choroby</u> • 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).
	W wytycznych zastosowano 2 skale poziomu rekomendacji. Stopnie i siła rekomendacji National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Stopień rekomendacji: Użyte sformułowanie oznacza pewność, z jaką sformułowano zalecenie (siłę zalecenia). Interwencje, które muszą (lub nie muszą) być stosowane Zwykle używamy "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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	poważne lub potencjalnie zagrażające życiu. Interwencje, które powinny (lub nie powinny) być stosowane: "silne" zalecenie Używamy słowa "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. Interwencje, które mogą być stosowane 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. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Siła zaleceń: 1++: Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych lub randomizowane badania kontrolowane o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego; 1+: Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1: Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu systematycznego.przeglądy systematyczne lub randomizowane badania kontrolowane o wysokim ryzyku błędu systematycznego 2++: 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 bardzo niskim ryzykiem zakłóceń lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy; 2+: Dobrze przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub kohortowe z niskim ryzykiem z umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowo-skutkowy; 2: 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. 3: Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków) 4: Opinia eksperta Stopień rekomendacji: A: 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 1þ, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników. 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+. C: 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++. D: Dowody na poziomie 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+. Punkt dobrej praktyki: Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne.

EPA – European Psychiatric Association, APA – American Psychiatric Association, BAP – British Association for Psychopharmacology, PTP – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, SSRIs – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. Selective serotonin reuptake inhibitor), SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NICE – National Institute for Health and Excellence, WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry, RCT - badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Dominiki Dudek, Kierownik Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek Kierownik Katedry Psychiatrii UJ
Czy populacja objęta przedmiotowym wnioskiem obejmuje pacjentów, wśród których lek jest refundowany?	*Tak, częściowo. W dominujących, pierwotnych objawach negatywnych wiele LPP jest nieskutecznych.*
Czy we wnioskowanym wskazaniu stosowane są leki przeciwpsychotyczne I generacji?	*Tak*
Stosowanie kariprazyny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpsychotycznym we wnioskowanym wskazaniu	*Standardem leczenia jest monoterapia, jednak u części pacjentów politerapia przeciwpsychotyczna jest wskazana – poprawa skuteczności, poszerzanie profilu receptorowego i klinicznego, możliwość redukcji dawki drugiego leku, a zatem poprawa skuteczności (np. przy połączeniu z klozapiną w grupie „trudnych", lekoopornych pacjentów).*[1]
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	*Tolerancja, powikłania (metaboliczne, neurologiczne, endokrynologiczne), ograniczona skuteczność*
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	*Refundacja i większa dostępność do nowoczesnych leków, indywidualizacja leczenia Dostęp do pozafarmakologicznych metod leczenia i rehabilitacji*
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	*Nie ma leków całkowicie skutecznych u wszystkich pacjentów. Indywidualne problemy dotyczące objawów niepożądanych i tolerancji leczenia*
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	*Nie przewiduje w tym zakresie pola do nadużyć. Ewentualne stosowanie off-label (np. w ChAD) nie będzie objęte refundacją*
Subpopulacje pacjentów, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	*Pacjenci z objawami negatywnymi (szerzej niż aktualna refundacja, która obejmuje tylko chorych z pierwotnymi, przetrwałymi, przeważającymi objawami negatywnymi)*
Subpopulacje pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	*Każdy pacjent jest inny i konieczna jest indywidualizacja terapii. Kariprazyna nie powinna być stosowana w ciąży, więc jej stosowanie jest ograniczone u kobiet planujących ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym nieplanujących aktualnie ciąży turynowy wywiad lekarski powinien uwzględniać pytanie o stosowanie skutecznej antykoncepcji i elementarną edukację w tym zakresie).*

[1] Siwek, M., Chrobak, A. A., Gorostowicz, A., Król, P., & Dudek, D. (2024). Cariprazine augmentation of clozapine in schizophrenia—a retrospective chart review. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1321112, https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1321112

Poniżej zaprezentowano informacje o aktualnie stosowanych technologiach oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	Odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
Prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek **Kierownik Katedry Psychiatrii UJ**	*LPP (leki przeciwpsychotyczne) klasyczne (I generacji)*	*Odsetek zmniejsza się, ze względu na ograniczoną skuteczność (zwłaszcza w zakresie objawów negatywnych, depresyjnych – wręcz generowanie objawów depresyjnych) oraz dużą ilość objawów niepożądanych i powikłań*	*Refundacja kariprazyny nie wpłynie na odsetek pacjentów stosujących LPP I-szej generacji – nie są to leki porównywalne do siebie, ani konkurencyjne w praktyce klinicznej*	
	ALPP (atypowe leki przeciwpsychotyczne)	*Dominują w leczeniu schizofrenii*	-	*Podobna skuteczność wszystkich ALPP względem objawów pozytywnych, mniej skuteczne w porównaniu do kariprazyny względem objawów negatywnych. Duże różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w zakresie przeciwskazań do*

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących aktualnie	Odsetek pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
				stosowania objawów niepożądanych i powikłań (np. ryzyko zespołu metabolicznego).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 76), obecnie spośród **doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii** finansowane ze środków publicznych są:

- amisulpryd,
- arypiprazol,
- brekspiprazol (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów dorosłych po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji).
- kariprazyna (wskazanie refundacyjne: Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne);
- klozapina (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- lurazydon (wskazanie refundacyjne: Schizofrenia u pacjentów od 13-go roku życia po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji);
- olanzapina,
- kwetiapina,
- rysperydon,
- sertyndol,
- sulpiryd (wskazanie refundacyjne: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe),
- zyprazydon.

Ponadto, na liście leków refundowanych ze środków publicznych dostępne są produkty lecznicze w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, które są przeznaczone dla chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia neuroleptykiem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego takie jak:

- arypiprazol
- olanzapina
- rysperydon
- paliperydon.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapinę, lurazydon, olanzapinę, kwetiapinę, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
amisulpryd; arypiprazol; brekspiprazol; klozapina; lurazydon; olanzapina; kwetiapina; rysperydon; sertyndol; sulpiryd; zyprazydon;	*Obecnie w Polsce refundowanych jest wiele leków przeciwpsychotycznych I i II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi EPA 2022 leki II generacji są preferowane względem leków I generacji, co przekłada się na znacznie mniejszą liczbę chorych w Polsce stosujących leki I generacji w porównaniu do leków II generacji (25% vs 75%). W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do terapii lekiem przeciwpsychotycznym II generacji pacjentowi najprawdopodobniej zostanie przepisany inny lek II generacji. W związku z powyższym, leki przeciwpsychotyczne I generacji raczej nie będą stosowane we wnioskowanym wskazaniu i wykluczono je z grona komparatorów dla kariprazyny.* *Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w Polsce dostępnych jest kilka preparatów podawanych domięśniowo, przy czym podanie w postaci wstrzyknięć możliwe jest dopiero w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii doustnej neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. W związku z powyższym uznano, że kariprazyna nie zastąpi leków w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, co oznacza, że leki te nie stanowią komparatora dla kariprazyny.* *W 2023 roku AOTMiT oceniała wniosek dla brekspiprazolu w takim samym wskazaniu, jak obecnie wnioskowane dla kariprazyny (AWA Rxulti). Zgodnie z opinią analityków AOTMiT, brekspiprazol powinien zostać porównany ze wszystkimi aktualnie refundowanymi w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami II generacji, tj. z amisulprydem, arypiprazolem, kariprazyną, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.* W związku z powyższym, w niniejszej analizie, jako komparatory dla kariprazyny, również uznano wszystkie aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przecipsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.	Wybór komparatorów uznano za prawidłowy. Komentarz przedstawiono pod tabelą.

Wnioskodawca jako komparatory dla kariprazyny obrał wszystkie aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przecipsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon. Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie odnosi się do stosowania kariprazyny po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, także wybór Wnioskodawcy uznano za zasadny.

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 przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	*Dorośli chorzy ze schizofrenią (bez względu na fazę choroby):* • *w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.),* • *w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania >12 tyg.).*	*Badania z udziałem dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne (kariprazyna jest już refundowana w tym wskazaniu)*	-
Interwencja	*Kariprazyna w dawkowaniu zgodnym z ChPL.*		-
Komparatory	• *amisulpryd,* • *arypiprazol,* • *brekspiprazol,* • *klozapina,* • *lurazydon,* • *olanzapina,* • *kwetiapina,* • *rysperydon,* • *sertyndol,* • *sulpiryd,* • *zyprazydon,* *stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.*	*Nie analizowano leków w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych – depot.*	-
Punkty końcowe	*Ocena skuteczności:* • *zmiana wyniku skali PANSS,* • *zmiana wyniku skali BPRS,* • *zmiana wyniku skali CGI (w tym CGI-S i CGI-I),* • *zmiana wyniku innych zastosowanych w badaniu skal,* • *redukcja objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych, poznawczych, itp.;* • *jakość życia,* • *odpowiedź na leczenie,* • *częstość nawrotów,* • *częstość hospitalizacji,* • *czas trwania remisji,* • *przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności.* *Ocena bezpieczeństwa:*	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• *zdarzenia niepożądane;* • *przerwanie leczenia;* • *zgony.*		
Rodzaj badań	*- opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024),* *- raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kariprazyny zgodnie z kryteriami włączenia przedstawionymi powyżej,* *- w ramach analizy dodatkowej włączono randomizowane kontrolowane badania kliniczne i badania efektywności praktycznej bezpośrednio porównujące kariprazynę z dowolnym komparatorem w leczeniu schizofrenii.* *Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy*	• *poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;* • *listy do redakcji;* • *doniesienia dostępne w postaci abstraktów konferencyjnych;* • *opisy przypadków, serie przypadków;* *opracowania zawierające wyłącznie:* • *badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;* • *badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia;* • *badania oceniające stosowanie ocenianej interwencji i/lub komparatorów w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w ChPL;* • *badania dotyczące pacjentów doświadczających pierwszego epizodu schizofrenii;* • *badania dotyczące preparatów w postaci o przedłużonym uwalnianiu we wstrzyknięciach domięśniowych – depot;* • *badania dotyczące grupy <20 pacjentów;* • *specyficzne grupy pacjentów, np. tylko kobiety/kobiety w ciąży/kobiety karmiące, tylko dzieci/młodzież/starsi;* • *analizy post hoc dla danych skumulowanych z kilku badań przy jasnych, predefiniowanych kryteriów wyboru badań;* • *brak dostępu do publikacji pełnotekstowej;* • *opracowania wtórne opublikowane przed 2019 r.*	-
Inne kryteria	*Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).*		-

4.1.2. **Ocena strategii wyszukiwania**

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: Mediline (via PubMed), Embase (via Elsevier), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznej przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych:

- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de Santé),
- IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen),
- NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics),

- Zorginstitut Nederland,
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- NIHR (National Institute for Health Research),
- PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency of New Zealand),
- SMC (Scottish Medicines Consortium).

W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych). Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 21 maja 2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 15.11.2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania pierwotne porównujące KAR z RYS (Durgam 2014) i KAR z ARY (Durgam 2015) w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią.
- 15 opracowań wtórnych, które podzielono na osobne sekcje obejmujące wyniki dla:
    - leczenia zaostrzeń schizofrenii (5 opracowań): Huhn 2019, Miura 2021, Pillinger 2020, Wu 2023, Wu 2022,
    - leczenia podtrzymującego schizofrenii (5 opracowań): Ceraso 2020, Efthimiou 2024, McDonagh 2020, Ostuzzi 2022, Schneider – Thoma 2022,
    - leczenia schizofrenii ogółem (5 opracowań): CADTH 2022, Chow 2022, Demyttenaere 2019, Mohr 2022, Phalguni 2023.

W raporcie CADTH 2022 uwzględniono badania Durgam 2014 i Durgam 2015 włączone do AKL, stąd odstąpiono od opisu wyników. W przeglądach Phalguni 2023, Miura 2021, Ceraso 2020 przeprowadzone metaanalizy dotyczyły jedynie porównania KAR oraz komparatorów z PLA, z tego względu w AWA nie przedstawiono ich wyników.

4.1.3.1. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT włączonych do KAL wnioskodawcy. Charakterystykę przeglądów przedstawiono w Zał. 2.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Durgam 2014 Źródło finansowania: Forest Research Institute i Gedeon Richter Plc.	Metoda badania: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy II, równoległe Porównywane interwencje: KAR 1,5/3/4,5 mg/d, PLA, RYS 4 mg/d Hipoteza:	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku 18-60 lat spełniający kryteria DSM-IV-TR dla schizofrenii (paranoidalna, dezorganizacyjna, katatoniczna lub niezróżnicowana); - diagnoza schizofrenii od co najmniej 1 roku; - czas trwania obecnego zaostrzenia poniżej 2 tygodni; - co najmniej 1 epizod psychotyczny wymagający hospitalizacji, zmiany leków	Pierwszorzędowy: Zmiana wyniku skali PANSS Drugorzędowe: • Zmiana wyniku skali CGI-S, CGI-I, NSA-16; • zdarzenia niepożądane (TEAEs); • wyniki badania przedmiotowego,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	założono superiority dla KAR/RYS vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs RYS Mediana czasu obserwacji: 9 tyg. (1 tyg. okres wymywania + 6 tyg. okres leczenia + 2 tyg. okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa) Bezpieczeństwo w badaniach oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali lek w okresie zaślepienia. Skuteczność oceniano w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową.	przeciwpsychotycznych lub interwencji w ciągu minionego roku; - wynik PANSS na poziomie 80-120, wynik ≥4 (umiarkowany) dla co najmniej 2 spośród 4 objawów pozytywnych (urojenia, zachowania halucynacyjne, dezorganizacja pojęciowa, podejrzliwość/prześladowanie), wynik CGI-S ≥4; - BMI na poziomie 18-35. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci doświadczający pierwszego epizodu psychozy; - inne zaburzenia wg DSM-IV-TR, np. schizoafektywne, schizofrenopodobne, dwubiegunowe I i II; - nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych (w ciągu 3 miesięcy); - schizofrenia oporna na leczenie (słaba odpowiedź na leczenie ≥2 lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce i czasie trwania); - zamiar lub próba samobójcza (aktywny lub w ciągu ostatnich 2 lat); - inne kryteria związane z badanym lekiem, innym przyjmowanym leczeniem, medyczne lub fizyczne. Liczba pacjentów: 729 KAR 1,5 mg/d: N=145 KAR 3,0 mg/d: N=146 KAR 4,5 mg/d: N=147 RYS 4,0 mg/d: N=140 PLA: N=151	badań laboratoryjnych, pomiar parametrów życiowych, masy ciała, 12-odprowadzeniowe EKG; • ocena objawów pozapiramidowych według skal AIMS, BARS i SAS.
Durgam 2015 Źródło finansowania: Forest Laboratories, oddział firmy Allergan (Jersey City, New Jersey), Gedeon Richter Plc (Budapeszt, Węgry)	Metoda badania: Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy III, równoległe Porównywane interwencje: KAR, 3/6 mg/d PLA, ARY 10 mg/d Hipoteza: założono superiority dla KAR/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY Mediana czasu obserwacji: 9 tyg. (1 tyg. okres wymywania + 6 tyg. okres leczenia + 2 tyg. okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa) Bezpieczeństwo w badaniach oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku (Durgam 2015) Skuteczność oceniano w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową.	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku 18-60 lat z aktualną diagnozą schizofrenii (paranoidalna, dezorganizacyjna, katatoniczna i/lub niezróżnicowana) według DSM-IV-TR; - diagnoza schizofrenii od co najmniej 1 roku; - co najmniej 1 epizod psychotyczny wymagający hospitalizacji lub zmiany leku przeciwpsychotycznego w ciągu minionego roku; - czas trwania obecnego zaostrzenia poniżej 2 tygodni zgodnie z ustrukturyzowanym wywiadem klinicznym według DSM-IV oraz zgodnie z wywiadem przeprowadzonym z pacjentami, opiekunami i innymi informatorami; - wynik CGI-S ≥4, wynik PANSS na poziomie 80-120, wynik ≥4 (umiarkowany) dla co najmniej 2 spośród 4 objawów pozytywnych (urojenia, zachowania halucynacyjne, dezorganizacja pojęciowa, podejrzliwość/prześladowanie). Kryteria wykluczenia: - Inne zaburzenia wg DSM-IV-TR, np. schizoafektywne, schizofrenopodobne, dwubiegunowe, itd., których nasilenie mogłoby zakłócać udział w badaniu; - pierwszy epizod psychotyczny; - nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych (w ciągu ostatnich 3 miesięcy);	Pierwszorzędowe: Zmiana wyniku skali PANSS. Drugorzędowe: • Zmiana wyniku skali CGI-S, CGI-I, NSA-16, SQLS-R4, CDR (pomiar uwagi) i CTT; • zdarzenia niepożądane (TEAEs); • wyniki badań laboratoryjnych, pomiar parametrów życiowych, C-SSRS, wyniki badania przedmiotowego, okulistycznego, 12-odprowadzeniowe EKG i ocena objawów pozapiramidowych według skal AIMS, BARS i SAS

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- próba samobójcza (w ciągu ostatnich 2 lat); - ryzyko samobójstwa (według oceny badacza na podstawie wywiadu psychiatrycznego lub informacji zebranych według skali C-SSRS); - oporność na leczenie (słaba odpowiedź na leczenie ≥2 lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce i czasie trwania w ciągu ostatnich 2 lat); - BMI <18 lub >40; - ciąża lub karmienie piersią; - inne uwarunkowania medyczne, które mogłyby zakłócić udział w badaniu; - konieczność przyjmowania innych leków psychotropowych z wyjątkiem lorazepamu stosowanego w celu leczenia pobudzenia, niepokoju, drażliwości i wrogości; zolpidemu, zaleplonu, wodzianu chloralu lub eszopiklonu stosowanych w celu leczenia bezsenności; difenhydraminy i benzatropiny stosowanych na objawy pozapiramidowe oraz propranololu na akatyzję. Liczba pacjentów:617 KAR 3 mg/d: N=155 KAR 6 mg/d: N=157 ARY 10 mg/d: N=152 PLA: N=153	

AOTMiT — Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ARY — arypiprazol; BARS – skala oceny akatyzji Barnesa (ang. Barnes Akathisia Rating Scale); BPRS — krótka skala oceny stanu psychicznego; BRE — brekspiprazol; CDR - Cognitive Drug Research; CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. Clinical Global Impression–Improvement); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. Clinical Global Impression-Severity); C–SSRS – skala oceny myśli i zachowań samobójczych (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale); CTT – Kolorowy Test Połączeń (ang. Color Trails Test); FGA — leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji; HDL — lipoproteina o wysokiej gęstości; LAI — długo działające leki przeciwpsychotyczne; LDL — lipoproteina o niskiej gęstości; MADRS — Skala Oceny Depresji Montgomery'ego i Asberg; NSA- 16 - ocena objawów negatywnych (ang. 16-item Negative Symptom Assessment); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale); AIMS – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. Abnormal Involuntary Movement Scale); RCT — kontrolowana próba kliniczna z randomizacją; SAS – skala Simpsona-Angusa (ang. Simpson-Angus Scale); SGA — leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji; SQLS-R4 – skala mierząca jakość życia u chorych ze schizofrenią – wydanie 4 (ang. Schizophrenia Quality of Life Scale – Revision 4);TEAEs – zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. treatment-emergent adverse events).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza	Kierunek zmiany	Istotność kliniczna
CGI-S	Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) składa się z 2 pozycji ocenianych przez badającego. W ramach tej skali ocenia się nasilenie objawów (ang. Scale Severity) oraz stopień poprawy (ang. Scale Improvement) u chorych. W ramach skali CGI-S ocenia się nasilenie objawów (ang. Scale Severity). W skali CGI-S badający odpowiada na 1 pytanie dotyczące aktualnego stopnia nasilenia choroby psychicznej u chorego. Stopień nasilenia oceniany jest w 7-punktowej skali: 1 – prawidłowe funkcjonowanie, brak choroby; 2 – chory jest na pograniczu choroby psychicznej; 3 – choroba o łagodnym stopniu nasilenia; 4 – choroba o umiarkowanym stopniu nasilenia; 5 – choroba o znaczącym nasileniu; 6 – choroba o ciężkim stopniu nasilenia; 7 – wyjątkowo duży stopień nasilenia choroby [Busner 2007].	Wyższy wyniki oznacza pogorszenie się stanu chorego.	Za najmniejszą istotną poprawę wyniku na skali CGI-I uznaje się zmianę o 3 punkty [Barabassy 2019].

	Ocena opiera się na zaobserwowanych i zgłoszonych objawach, zachowaniu chorego i jego funkcjonowaniu w ciągu ostatnich siedmiu dni. Jako że objawy i zachowanie mogą zmieniać się w przeciągu tygodnia, wynik powinien odzwierciedlać średni poziom nasilenia objawów choroby w tym okresie [Busner 2007].		
CGI-I	Wynik w skali CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego) oceniano w badaniu w ramach dodatkowej oceny skuteczności. W ramach skali CGI-I ocenia się stopień poprawy (ang. Scale Improvement) u chorych. W skali CGI-I ocenia się aktualny stan chorego względem jego stanu przed rozpoczęciem leczenia. Ocena wykonywana jest w 7-punktowej skali: 1 – bardzo duża poprawa; 2 – znaczna poprawa; 3 – niewielka poprawa; 4 – brak zmian; 5 – niewielkie pogorszenie; 6 – znaczne pogorszenie; 7 – bardzo duże pogorszenie [Busner 2007].	Wyższy wyniki oznacza nasilenie choroby	
Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych (PANSS))	**Skala PANSS** Skala PANSS pozwala na ocenę pozytywnych i negatywnych objawów psychopatologicznych. Jest to rozbudowana, 30-punktowa skala służąca do badania dwuwymiarowego modelu zespołu schizofrenicznego. Zakres wartości dla ogólnego wyniku w skali PANSS wynosi od 30 do 210 pkt.	Wyższy wynik oznacza pogorszenie stanu chorego i nasilenie objawów schorzenia (niższy wynik jest korzystny)	
	Podskala PANSS dotycząca objawów negatywnych Podskala PANSS dotycząca objawów negatywnych obejmuje następujące domeny: N1 (afekt blady), N2 (wycofanie emocjonalne), N3 (słaby kontakt z otoczeniem), N4 (bierno-apatyczne wycofanie społeczne- brak energii i woli), N5 (zaburzenia myślenia abstrakcyjnego), N6 (brak spontaniczności/płynności w rozmowie), N7 (myślenie stereotypowe). Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.	Wyższy wyniki oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Za najmniejszą istotną klinicznie zmianę ogólnego wyniku w skali PANSS przyjmuje się zmianę w zakresie od 4,25 do 8,30 pkt [Leddy-Stacy 2016] Według innego źródła MCID dla podskali objawów pozytywnych i negatywnych w skali PANSS wynosi ok. 15 punktów lub 34% wartości wyjściowej [Hermes 2012].
	Podskala PANSS dotycząca objawów pozytywnych Podskala PANSS dotycząca objawów pozytywnych obejmuje następujące domeny: P1 (urojenia), P2 (dezorganizację pojęciową), P3 (omamy), P4 (pobudzenie), P5 (postawę wielkościową), P6 (przekonanie o prześladowaniu/podejrzliwość), P7 (wrogość). Wynik mieści się w zakresie od 7 do 49 pkt.	Wyższy wyniki oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Brak informacji.
	Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej Podskala PANSS dotycząca oceny psychopatologicznej obejmuje następujące domeny: G1 (troskę o zdrowie), G2 (lęk), G3 (poczucie winy), G4 (napięcie), G5 (manieryzm i przyjmowanie pozy), G6 (depresyjność), G7 (spowolnienie ruchowe), G8 (brak współpracy), G9 (niezwykłe treści myśli), G10 (dezorientację), G11 (zaburzenia uwagi), G12 (brak krytycyzmu), G13 (zaburzenia woli), G14 (osłabienie kontroli impulsów), G15 (zaabsorbowanie wewnętrzne), G16 (czynne unikanie kontaktów społecznych). Wynik mieści się w zakresie od 16 do 112 pkt.	Wyższy wyniki oznacza nasilenie objawów (niższy wynik jest korzystny).	Brak informacji.

	Skala PANSS – czynniki pochodne dla objawów negatywnych i poznawczych W badaniu Nemeth 2107 oceniano następujące domeny: awolicję, zachowania aspołeczne Liemburga, deficyt ekspresyjny Liemburga, deficyt ekspresyjny Khana, pięciokątny model struktury, dezorganizację myślową Mardera, funkcjonowanie prospołeczne i podskalę poznawczą Meltzera..	Niższy wynik jest korzystny.	Brak informacji.
	Skala PANSS – czynniki Mardera W badaniu oceniano następujące czynniki: lęk/depresja, niekontrolowana wrogość/ pobudzenie, objawy pozytywne.	Niższy wynik jest korzystny.	Brak informacji.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego opracowań pierwotnych przeprowadzono wg Cochrane. *Według skali Cochrane, metodyka badań Durgam 2014 i Durgam 2015 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji, jak również niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie selektywnego raportowania (opisano wyniki dla wszystkich predefiniowanych punktów końcowych) i niekompletności wyników (różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami)*. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Tabela 15. Ocena jakości badań RCT włączonych do AKL Wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
Durgam 2014	Nieznane*	Nieznane*	Nieznane*	Nieznane*	niskie	Niskie	Nieznane**
Durgam 2015	Nieznane*	Nieznane*	Nieznane*	Nieznane*	niskie	Niskie	Nieznane**

* brak opisu metod randomizacji i zaślepienia

** badanie finansowane w całości lub częściowo przez producenta leku

Ocenę jakości opracowań wtórnych wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. 6 z włączonych opracowań otrzymała krytycznie niską ocenę (Huhn 2019, Efthimiou 2024, McDonagh 2020, Chow 2020, Demyttenaere 2019, Mohr 2022), dwa uzyskało ocenę niską (Wu 2022 i Schneider-Thoma 2022), dwa ocenę umiarkowaną (Pillinger 2020 i Ostuzzi 2022) i jedno ocenę wysoką (Wu 2023).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *W niniejszym przeglądzie systematycznym uwzględniono 11 komparatorów dla kariprazyny w leczeniu schizofrenii, jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano tylko 2 badania RCT, w których bezpośrednio porównano kariprazynę z aktywnym komparatorem, tj. rysperydonem (Durgam 2014) i arypiprazolem (Durgam 2015), przy czym w obu przypadkach były to tylko komparatory kontrolne dla placebo. Nie zidentyfikowano natomiast badań RCT bezpośrednio porównujących kariprazynę z pozostałymi komparatorami, co stanowiło główne ograniczenie niniejszej analizy.*

Komentarz analityków AOTMiT: w badaniach RCT włączonych do AKL założono hipotezę *superiority* dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS.

- *Analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, przy czym do analizy włączono wyłącznie te najnowsze, opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat (tj. w latach 2019-2024), co również może stanowić ograniczenie analizy. Z drugiej strony, najnowsze opracowania wtórne powinny pokrywać zakres tych starszych, przy jednoczesnym uwzględnieniu wyników najnowszych badań.*
- *We włączonych do analizy opracowaniach wtórnych stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są pewnymi ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż większość włączonych opracowań wtórnych otrzymała krytycznie niską ocenę według skali AMSTAR 2, wynikającą z posiadania więcej niż jednego słabego punktu w domenie krytycznej. Ocena ta wynikała jednak głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych*

omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań.

- *Pomimo ścisłych kryteriów włączenia badań do opracowań wtórnych, w wielu z nich odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami, co wynikało m.in. z różnic w czasie przeprowadzania badań (np. w przeglądzie Huhn 2019 rozpiętość w datach publikacji wynosiła aż 60 lat). Ponadto, badania przeprowadzone dawno dla starszych leków odbywały się z udziałem mniejszej liczby pacjentów, co zwiększa niepewność co do otrzymanych wyników. Dodatkowy problem w ocenie skuteczności leków przeciwpsychotycznych stanowi rodzaj ocenianych punktów końcowych, którymi są subiektywne skale oceny objawów. Ponadto, definicje poszczególnych punktów końcowych mogły się różnić między badaniami.*
- *Badania RCT włączone do przeglądu również nie charakteryzowały się najwyższą jakością – w skali Jadad obniżenie punktacji wynikało z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, natomiast według skali Cochrane, metodyka badań Durgam 2014 i Durgam 2015 charakteryzowała się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji, ukrycia kodu randomizacji, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów z powodu braku opisu metod randomizacji i zaślepienia, jak również nieznanym ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wpływu sponsora na przebieg badania i treść publikacji.*
- *W badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej, w szczególności nie było wymogu włączania pacjentów wyłącznie po nieskuteczności pozostałych leków przeciwpsychotycznych, przy czym w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 częściowo spełniono ten warunek w postaci wymogu wystąpienia co najmniej 1 epizodu psychotycznego wymagającego hospitalizacji lub zmiany leków przeciwpsychotycznych w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu.*

Komentarz analityków AOTMiT: z badania Durgam 2015 wykluczano pacjentów z opornością na leczenie (zdef. jako słaba odpowiedź na leczenie ≥2 lekami przeciwpsychotycznymi w odpowiedniej dawce i czasie trwania w ciągu ostatnich 2 lat), których potencjalnie również obejmuje wskazanie wnioskowane.

- *W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną kariprazyny z wybranymi komparatorami.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- 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 depresyjnym).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Wyniki opracowań wtórnych, a zwłaszcza rankingi skuteczności, należy interpretować ostrożnie, mając na uwadze nie tylko ograniczenia wynikające z metodyki przeprowadzonych porównań pośrednich oraz obniżonej jakości przeglądów i metaanaliz, ale również możliwość wystąpienia wysokiego efektu placebo w badaniach z udziałem nowszych leków, dla których wyniki były publikowane w ciągu ostatnich lat (Leucht 2017, Leucht 2019; (…)). Korekta odpowiedzi na leczenie w grupie placebo w przeglądzie Huhn 2019 spowodowała redukcję heterogeniczności o 60-63%. (…) zgodnie z publikacją Leucht 2017, efekt placebo w badaniach z udziałem pacjentów ze schizofrenią rośnie wraz z rokiem publikacji.*
- *Analizy w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 nie zostały przeprowadzone w populacji ITT - bezpieczeństwo w badaniach oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali lek w okresie zaślepienia (Durgam 2014) lub otrzymali ≥1 dawkę leku (Durgam 2015), natomiast skuteczność oceniano w populacji, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥1 ocenę PANSS poza wartością wyjściową.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W niniejszej AWA pominięto wyniki dla porównania BRE vs PLC, wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania pierwotne (Durgam 2014 i Durgam 2015, okres obserwacji w obu badaniach wynosił 9 tyg., w tym 6 tyg. aktywnego leczenia)

KAR vs RYS

W badaniu Durgam 2014 odnotowano IS mniejszą redukcję wyniku w skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-S (dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d) w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS. Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w ocenie zmiany objawów negatywnych według skali PANSS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie wyników skuteczności z badania Durgam 2014.

Punkt końcowy	Porównanie	Model	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
PANSS – wynik całkowity	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-19,4 (18,93)/140	-26,9 (18,80)/138	**7,50 [3,06; 11,94]**	**0,0009**
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-21,3 (21,30)/140	-29,3 (19,97)/138	**8,00 [3,15; 12,85]**	**0,001**
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-20,7 (18,93)/140	-26,9 (18,80)/138	**6,20 [1,76; 10,64]**	**0,006**
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-21,5 (20,11)/140	-29,3 (19,97)/138	**7,80 [3,09; 12,51]**	**0,001**
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-22,3 (19,27)/145	-26,9 (18,80)/138	**4,60 [0,16; 9,04]**	**0,04**
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-23,8 (20,47)/145	-29,3 (19,97)/138	**5,50 [0,79; 10,21]**	**0,02**
PANSS – objawy pozytywne	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-6,1 (5,92)/140	-9,5 (5,87)/138	**3,40 [2,01; 4,79]**	**<0,00001**
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-6,8 (7,10)/140	-10,3 (7,05)/138	**3,50 [1,84; 5,16]**	**<0,0001**
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-7,0 (5,92)/140	-9,5 (5,87)/138	**2,50 [1,11; 3,89]**	**0,0004**
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-7,4 (7,10)/140	-10,3 (7,05)/138	**2,90 [1,24; 4,56]**	**0,0006**
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-7,5 (6,02)/145	-9,5 (5,87)/138	**2,00 [0,61; 3,39]**	**0,005**
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-8,3 (7,22)/145	-10,3 (7,05)/138	**2,00 [0,34; 3,66]**	**0,02**
PANSS - objawy negatywne	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-4,2 (4,73)/140	-5,1 (4,70)/138	0,90 [-0,21; 2,01]	ns
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-4,8 (4,73)/140	-5,8 (4,70)/138	1,00 [-0,11; 2,11]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-4,5 (4,73)/140	-5,1 (4,70)/138	0,60 [-0,51; 1,71]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-4,9 (4,73)/140	-5,8 (4,70)/138	0,90 [-0,21; 2,01]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-5,0 (4,82)/145	-5,1 (4,70)/138	0,10 [-1,01; 1,21]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-5,5 (4,82)/145	-5,8 (4,70)/138	0,30 [-0,81; 1,41]	ns
CGI-S	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	-1,0 (1,18)/140	-1,5 (1,17)/138	**0,50 [0,22; 0,78]**	**0,0004**
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	-1,2 (1,18)/140	-1,6 (1,17)/138	**0,40 [0,12; 0,68]**	**0,005**
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	-1,1 (1,18)/140	-1,5 (1,17)/138	**0,40 [0,12; 0,68]**	**0,005**
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	-1,2 (1,18)/140	-1,6 (1,17)/138	**0,40 [0,12; 0,68]**	**0,005**
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	-1,3 (1,20)/145	-1,5 (1,17)/138	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	-1,5 (1,20)/145	-1,6 (1,17)/138	0,10 [-0,18; 0,38]	ns
CGI-I	KAR 1,5 vs RYS	LOCF	3,0 (1,18)/140	2,5 (1,17)/138	**0,50 [0,22; 0,78]**	**0,0004**
	KAR 1,5 vs RYS	MMRM	2,8 (1,18)/140	2,3 (1,17)/138	**0,50 [0,22; 0,78]**	**0,0004**
	KAR 3,0 vs RYS	LOCF	2,9 (1,18)/140	2,5 (1,17)/138	**0,40 [0,12; 0,68]**	**0,005**

Punkt końcowy	Porównanie	Model	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
	KAR 3,0 vs RYS	MMRM	2,7 (1,18)/140	2,3 (1,17)/138	**0,40 [0,12; 0,68]**	**0,005**
	KAR 4,5 vs RYS	LOCF	2,8 (1,20)/145	2,5 (1,17)/138	**0,30 [0,02; 0,58]**	**0,03**
	KAR 4,5 vs RYS	MMRM	2,5 (1,20)/145	2,3 (1,17)/138	0,20 [-0,08; 0,48]	ns

CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. Clinical Global Impression–Improvement); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. Clinical Global Impression-Severity); KAR – kariprazyna; LOCF – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (ang. last observation carried forward); MD – średnia różnica; MMRM – model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed-effects model for repeated measures); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale); RYS – rysperydon; SD – odchylenie standardowe

W grupie KAR 1,5 mg/d w porównaniu z RYS obserwowano IS mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowaną jako ≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych) w porównaniu do grupy RYS. W przypadku dawek KAR 3,0 i 4,5 mg nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami.

Tabela 17. Ocena odpowiedzi na leczenie zdef. jako ≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych (Durgam 2014)

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Odpowiedź na leczenie (≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych)	KAR 1,5 vs RYS	44/140 (31,4)	60/138 (43,5)	**0,60 [0,36; 0,97], p=0,04**	**-0,12 [-0,23; -0,01], p=0,04**
	KAR 3,0 vs RYS	50/140 (35,7)	60/138 (43,5)	0,72 [0,45; 1,17], p=ns	-0,08 [-0,19; 0,04], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	52/145 (35,9)	60/138 (43,5)	0,73 [0,45; 1,17], p=ns	-0,08 [-0,19; 0,04], p=ns

KAR – kariprazyna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; RYS – rysperydon

Poniżej przedstawiono wyniki badania Durgam 2014 przedstawione w publikacji Leucht 2022, gdzie skumulowano dawki KAR w jedno ramię. Odnotowano IS różnice na niekorzyść KAR vs. RYS w odniesieniu do objawów ogółem i pozytywnych (zmiana wyniku w skali PANSS), natomiast w ocenie nasilenia objawów negatywnych lub przerwania leczenia z dowolnej przyczyny nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki badania Durgam 2014 na podstawie Leucht 2022

Punkt końcowy	Porównanie	Miara wyniku	Wynik	P
Objawy ogółem	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	**0,34 (0,15; 0,53)**	**p<0,05 (przewaga RYS)**
Objawy pozytywne	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	**0,39 (0,20; 0,58)**	**p<0,05 (przewaga RYS)**
Objawy negatywne	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	0,15 (-0,04; 0,34)	p=ns
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny	KAR vs RYS	OR (95% CI)	1,40 (0,92; 1,13)	p=ns

KAR – kariprazyna; OR – iloraz szans; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica

KAR vs ARY

W badaniu Durgam 2015 nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-S, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 – zmiana wyniku poszczególnych skal

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
PANSS – wynik całkowity	KAR 3 vs ARY	-20,2 (18,43)/151	-21,2 (17,15)/150	1,00 [-3,02; 5,02]	ns
	KAR 6 vs ARY	-23 (18,61)/154	-21,2 (17,15)/150	-1,80 [-5,82; 2,22]	ns

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
CGI-S	KAR 3 vs ARY	-1,4 (1,23)/151	-1,4 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
	KAR 6 vs ARY	-1,5 (1,24)/154	-1,4 (1,22)/150	-0,10 [-0,38; 0,18]	ns
PANSS – objawy pozytywne	KAR 3 vs ARY	-6,8 (6,14)/151	-7,2 (4,90)/150	0,40 [-0,85; 1,65]	ns
	KAR 6 vs ARY	-7,5 (6,20)/154	-7,2 (4,90)/150	-0,30 [-1,55; 0,95]	ns
PANSS - objawy negatywne	KAR 3 vs ARY	-4,4 (4,92)/151	-4,2 (3,67)/150	-0,20 [-1,18; 0,78]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,7 (4,96)/154	-4,2 (3,67)/150	-0,50 [-1,48; 0,48]	ns
PANSS – objawy ogólne	KAR 3 vs ARY	-9,6 (8,60)/151	-10,4 (8,57)/150	0,80 [-1,14; 2,74]	ns
	KAR 6 vs ARY	-11,3 (8,69)/154	-10,4 (8,57)/150	-0,90 [-2,84; 1,04]	ns
PANSS – funkcje poznawcze	KAR 3 vs ARY	-3,2 (2,46)/151	-3,0 (2,45)/150	-0,20 [-0,75; 0,35]	ns
	KAR 6 vs ARY	-3,3 (2,48)/154	-3,0 (2,45)/150	-0,30 [-0,85; 0,25]	ns
PANSS – objawy depresyjne	KAR 3 vs ARY	-3 (2,46)/151	-3,3 (2,45)/150	0,30 [-0,25; 0,85]	ns
	KAR 6 vs ARY	-3,4 (2,48)/154	-3,3 (2,45)/150	-0,10 [-0,65; 0,45]	ns
SQLS-R4 – wynik całkowity	KAR 3 vs ARY	-9,9 (19,66)/151	-12,8 (19,60)/150	2,90 [-1,54; 7,34]	ns
	KAR 6 vs ARY	-11,5 (19,86)/154	-12,8 (19,60)/150	1,30 [-3,14; 5,74]	ns
SQLS-R4 – witalność	KAR 3 vs ARY	-3,6 (8,60)/151	-4,6 (7,35)/150	1,00 [-0,81; 2,81]	ns
	KAR 6 vs ARY	-4,4 (7,45)/154	-4,6 (7,35)/150	0,20 [-1,46; 1,86]	ns
SQLS-R4 – objawy psychospołeczne	KAR 3 vs ARY	-6,3 (13,52)/151	-8,0 (12,25)/150	1,70 [-1,21; 4,61]	ns
	KAR 6 vs ARY	-7,1 (12,41)/154	-8,0 (12,25)/150	0,90 [-1,87; 3,67]	ns
CDR – siła uwagi	KAR 3 vs ARY	-59,0 (-1810,2; 2863,3)*	44,2 (-2769,8; 4517,8)*	na	na
	KAR 6 vs ARY	5,7 (-4339,2; 4058,6)*	44,2 (-2769,8; 4517,8)*	na	na
CDR – ciągłość uwagi	KAR 3 vs ARY	2,0 (-40,0; 45,0)*	0,00 (-57,0; 60,0)*	na	na
	KAR 6 vs ARY	1,0 (-56,0; 52,0)*	0,00 (-57,0; 60,0)*	na	na
CGI-I	KAR 3 vs ARY	2,7 (1,23)/151	2,7 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
	KAR 6 vs ARY	2,7 (1,24)/154	2,7 (1,22)/150	0,00 [-0,28; 0,28]	ns

ARY – arypiprazol; CDR - Cognitive Drug Research; CGI-I - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca poprawę choroby (ang. Clinical Global Impression–Improvement); CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. Clinical Global Impression-Severity); KAR – kariprazyna; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale); SQLS-R4 – skala mierząca jakość życia u chorych ze schizofrenią – wydanie 4 (ang. Schizophrenia Quality of Life Scale – Revision 4)

W badaniu Durgam 2015 nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w ocenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 20. Ocena odpowiedzi na leczenie (≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych), badanie Durgam 2015

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Odpowiedź na leczenie	KAR 3 vs ARY	37/151 (24,5)	45/150 (30,0)	0,76 [0,46; 1,26], p=ns	-0,05 [-0,16; 0,05], p=ns
	KAR 6 vs ARY	49/154 (31,8)	45/150 (30,0)	1,09 [0,67; 1,77], p=ns	0,02 [-0,09; 0,12], p=ns

ARY – arypiprazol; KAR – kariprazyna; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka

Badania wtórne

Leczenie zaostrzeń schizofrenii

Huhn 2019

W przeglądzie Huhn 2019 przeprowadzono ranking skuteczności na podstawie porównania z placebo. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. całkowitej zmiany wyniku w zakresie objawów KAR była przedostatnia (najlepsza KLO, ostatni BRE), w ocenie redukcji objawów pozytywnych przedostatnia (najlepszy AMI, ostatni BRE), ósma w ocenie redukcji objawów negatywnych (pierwsza KLO, ostatni BRE) i szósta w ocenie redukcji objawów depresyjnych (najlepszy SU, ostatnia SER). W przypadku odpowiedzi na leczenie KAR była na

dziesiątym miejscu (pierwsza KLO, ostatni BRE), natomiast w częstości przerwania leczenia z dowolnej przyczyny wg rankingu KAR lepsza niż SUL i SER (najlepszy wynik dla AMI), z kolei w przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności KAR była przedostatnia (wg rankingu KAR lepsza niż BRE, najlepszy wynik dla KLO).

Wyniki metaanalizy parami dla porównania KAR vs RYS i KAR vs ARY wskazują na IS różnicę na niekorzyść KAR vs RYS w przypadku redukcji całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS oraz redukcji objawów pozytywnych, a dla porównania z ARY w grupie KAR obserwowano IS większą częstość przerwania leczenia z dowolnej przyczyny.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla różnic IS.

Tabela 21. Ocena skuteczności KAR vs leki przeciwpsychotyczne, na podstawie Huhn 2019

Porównanie po przekształceniu	Punkt końcowy	Metaanaliza sieciowa*#	Metaanaliza parami*#
KAR vs RYS	Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS/BPRS, SMD (95% CI)	**0,21 (0,05; 0,36)**	**0,34 (0,04; 0,64)**
KAR vs OLA		**0,21 (0,06; 0,37)**	bd
KAR vs AMI		**0,39 (0,18; 0,59)**	bd
KAR vs KLO		**0,55 (0,32; 0,78)**	bd
KAR vs OLA	Redukcja objawów pozytywnych, SMD (95% CI)	**0,23 (0,08; 0,38)**	bd
KAR vs RYS		**0,30 (0,15; 0,46)**	**0,39 (0,10; 0,68)**
KAR vs AMI		**0,39 (0,17; 0,60)**	bd
KAR vs AMI	Redukcja objawów negatywnych, SMD (95% CI)	**0,18 (0,01; 0,36)**	bd
KAR vs KLO		**0,29 (0,04; 0,54)**	bd
KAR vs SUL	Redukcja objawów depresyjnych, SMD (95% CI)	**0,54 (0,01; 1,07)**	bd
KAR vs ARY	Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)	**1,14 (1,02; 1,32)**	**1,43 (1,02; 2,00)**
KAR vs RYS		**1,15 (1,06; 1,23)**	1,27 (0,92; 1,72)
KAR vs OLA		**1,20 (1,14; 1,28)**	bd
KAR vs AMI		**1,33 (1,12; 1,69)**	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje KAR, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator

AMI – amisulpryd; ARY — arypiprazol; CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; KLO – klozapina; OLA — olanzapina; RR — ryzyko względne; RYS — rysperydon; SMD — standaryzowana średnia różnica; SUL – sulpiryd

<u>Leczenie podtrzymujące schizofrenii</u>

Efthimiou 2024

W opracowaniu Efthimiou 2024 przedstawiono wyniki porównania leków przeciwpsychotycznych z haloperidolem pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu schizofrenii, w przypadku żadnego z porównań nie odnotowano różnic IS.

McDonagh 2020

W McDonagh 2020 raportowano brak istotnych różnic w funkcjonowaniu społecznym pomiędzy starszymi doustnymi SGA oraz między RYS i KAR. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatora (BRE, OLA, KLO, RYS, ZYP, ARY, KWE) w częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Ostuzzi 2022

W zakresie zapobiegania nawrotom choroby wszystkie uwzględnione doustne leki przeciwpsychotyczne wykazały istotną przewagę nad placebo. Największe prawdopodobieństwo skuteczności wg SUCRA wykazano dla OLA - 75,5%, natomiast najmniejszą dla LUR – 12,7%. Kariprazyna zajęła przedostatnie miejsce z wynikiem 18,5% według SUCRA.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że w grupie KAR istotnie statystycznie częściej raportowano nawroty choroby w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), hospitalizacje z powodu nawrotu choroby w porównaniu do OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), mniejszą redukcję na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu do LUR i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER), słabszy wynik oceny funkcjonowania w porównaniu do BRE (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR).

Zgodnie z oceną autorów opracowania 34,1% badań charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu dla wyniku nawrotu choroby.

Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny było IS częstsze w grupie KAR w porównaniu do ARY i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI), natomiast nie raportowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA pod względem tolerancji leczenia, tj. odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki IS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki metaanalizy sieciowej — Ostuzzi 2022

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik metaanalizy sieciowej*	Wynik metaanalizy parami
Nawroty choroby, RR (95% CI)#	KAR vs OLA	**2,11 (1,19; 3,74)**	bd
Hospitalizacja z powodu nawrotu, RR (95% CI)#	KAR vs OLA	**5,16 (1,13; 23,63)**	bd
	KAR vs SER	**16,08 (1,55; 167,27)**	bd
Zmiana wyniku na skalach oceny psychopatologicznej, SMD (95% CI)#	KAR vs LUR	**1,03 (0,30; 1,76)**	bd
	KAR vs BRE	**3,59 (2,58; 4,60)**	bd
Ocena funkcjonowania, SMD (95% CI)**	KAR vs BRE	**-1,39 (-2,62; -0,16)**	bd
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)#	KAR vs ARY	**1,59 (1,02; 2,50)**	bd
	KAR vs OLA	**2,10 (1,40; 3,15)**	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

** Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują komparator. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują komparator

Wartości SMD większe niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator

ARY — arypiprazol; BRE — brekspiprazol; CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; LUR – lurazydon; OLA — olanzapina; RR — współczynnik ryzyka; SMD — standaryzowana średnia różnica

Schneider-Thoma 2022

W przeglądzie Schneider-Thoma 2022 wyniki porównań lek vs placebo przedstawiono w postaci rankingu: najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wykazano w przypadku OLA — 12%, a największe w przypadku KAR z wynikiem równym 39%. Prawdopodobieństwo stosowania leków przeciwparkinsonowych w przypadku KAR wyniosło 12% (najniższe dla OLA: 3%, najwyższe dla ZYP: 17%). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny było największe w przypadku KAR (52%) i najniższe dla OLA (23%).

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że w grupie KAR obserwowano IS większą częstość występowania ponownej hospitalizacji w porównaniu do KWE, OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP) oraz stosowania leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR), IS mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do SER i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR), IS większą redukcję poziomu prolaktyny w porównaniu do SUL i RYS (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE) oraz IS większą częstość raportowania przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do RYS i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KAR a wszystkimi komparatorami, dla których zidentyfikowano dane odnośnie do odsetka nawrotów, zmiany objawów ogólnych, odsetka utrzymującej się remisji, przyrostu masy ciała oraz zmiany w funkcjonowaniu ogólnym. Wyniki IS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki metaanalizy sieciowej — Schneider-Thoma 2022

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej*#
Ponowna hospitalizacja, OR (95% CI)**	**KAR vs KWE**	**5,07 (1,26; 20,43)**
	KAR vs OLA	**6,15 (1,39; 27,12)**
	KAR vs SER	**61,68 (7,07; 538,26)**
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, OR (95% CI)**	**KAR vs OLA**	**12,30 (1,18; 52,29)**
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)**	**KAR vs SER**	**-3,03 (-5,76; -0,40)**
	KAR vs OLA	**-2,57 (-4,75; -0,56)**
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)**	**KAR vs SUL**	**-173,40 (-211,00; -134,95)**
	KAR vs RYS	**-24,58 (-39,62; -12,03)**
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, OR (95% CI)**	**KAR vs RYS**	**3,26 (1,13; 7,43)**
	KAR vs OLA	**3,89 (1,38; 9,04)**

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p

** Wartości SMD mniejsze niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 0 faworyzują komparator. Wartości RR mniejsze niż 1 faworyzują KAR, natomiast wartości większe niż 1 faworyzują komparator

niektóre wartości zostały przekształcone, aby w sposób spójny prezentować wyniki dla określonych punktów końcowych (KAR vs komparator)

CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; KWE – kwetiapina; OLA — olanzapina; OR — iloraz szans; p — p-value; RYS — rysperydon; SER – sertyndol; MD —średnia różnica; SUL – sulpiryd

Schizofrenia ogółem

Mohr 2022

W przeglądzie Mohr 2022 zgodnie z wnioskami autorów na podstawie porównań z placebo, KAR, ARY i BRE wykazały się skutecznością w redukcji objawów schizofrenii łącznie, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, jak również w prewencji nawrotów, jednak są heterogeniczną grupą leków i każdy z nich charakteryzuje się własnymi, unikalnymi korzyściami terapeutycznymi.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania pierwotne

KAR vs RYS

W badaniu Durgam 2014 średnio 35% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR i 28% w grupie RYS, natomiast w badaniu Durgam 2015 – 36% w grupie KAR i 25% w grupie ARY. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach było wycofanie zgody, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie.

W badaniu Durgam 2014 sedacja występowała IS rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało IS częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (bezsenność, objawy pozapiramidowe, ból głowy, akatyzja, nudności, zawroty głowy, wymioty, lęk, zaparcia, ≥7% wzrost masy ciała (BMI 25-<30 kg/m^2) i ≥7% wzrost masy ciała (BMI ≥30 kg/m^2). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa, badanie Durgam 2014, zdarzenia niepożądane występujące u ≤5% pacjentów

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
TEAEs	KAR 1,5 vs RYS	99/145 (68,3)	95/140 (67,9)	1,02 [0,62; 1,68], p=ns	0,00 [-0,10; 0,11], p=ns
	KAR 3 vs RYS	104/146 (71,2)	95/140 (67,9)	1,17 [0,71; 1,94], p=ns	0,03 [-0,07; 0,14], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	108/147 (73,5)	95/140 (67,9)	1,31 [0,79; 2,18], p=ns	0,06 [-0,05; 0,16], p=ns
SAEs	KAR 1,5 vs RYS	5/145 (3,4)	3/140 (2,1)	1,63 [0,38; 6,96], p=ns	0,01 [-0,03; 0,05], p=ns

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
	KAR 3 vs RYS	0/146 (0,0)	3/140 (2,1)	0,13 [0,01; 2,62], p=ns	-0,02 [-0,05; 0,01], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	4/147 (2,7)	3/140 (2,1)	1,28 [0,28; 5,81], p=ns	0,01 [-0,03; 0,04], p=ns
Bezsenność	KAR 1,5 vs RYS	15/145 (10,3)	21/140 (15,0)	0,65 [0,32; 1,33], p=ns	-0,05 [-0,12; 0,03], p=ns
	KAR 3 vs RYS	24/146 (16,4)	21/140 (15,0)	1,11 [0,59; 2,11], p=ns	0,01 [-0,07; 0,10], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	24/147 (16,3)	21/140 (15,0)	1,11 [0,58; 2,09], p=ns	0,01 [-0,07; 0,10], p=ns
Objawy pozapiramidowe	KAR 1,5 vs RYS	13/145 (9,0)	18/140 (12,9)	0,67 [0,31; 1,42], p=ns	-0,04 [-0,11; 0,03], p=ns
	KAR 3 vs RYS	13/146 (8,9)	18/140 (12,9)	0,66 [0,31; 1,41], p=ns	-0,04 [-0,11; 0,03], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	17/147 (11,6)	18/140 (12,9)	0,89 [0,44; 1,80], p=ns	-0,01 [-0,09; 0,06], p=ns
Ból głowy	KAR 1,5 vs RYS	16/145 (11,0)	12/140 (8,6)	1,32 [0,60; 2,91], p=ns	0,02 [-0,04; 0,09], p=ns
	KAR 3 vs RYS	10/146 (6,8)	12/140 (8,6)	0,78 [0,33; 1,88], p=ns	-0,02 [-0,08; 0,04], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	12/147 (8,2)	12/140 (8,6)	0,95 [0,41; 2,19], p=ns	-0,00 [-0,07; 0,06], p=ns
Sedacja	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	16/140 (11,4)	**0,39 [0,16; 0,99], p=0,05**	**-0,07 [-0,13; -0,00], p=0,04**
	KAR 3 vs RYS	7/146 (4,8)	16/140 (11,4)	**0,39 [0,16; 0,98], p=0,05**	**-0,07 [-0,13; -0,00], p=0,04**
	KAR 4,5 vs RYS	12/147 (8,2)	16/140 (11,4)	0,69 [0,31; 1,51], p=ns	-0,03 [-0,10; 0,04], p=ns
Akatyzja	KAR 1,5 vs RYS	13/145 (9,0)	12/140 (8,6)	1,05 [0,46; 2,39], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns
	KAR 3 vs RYS	14/146 (9,6)	12/140 (8,6)	1,13 [0,50; 2,54], p=ns	0,01 [-0,06; 0,08], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	11/147 (7,5)	12/140 (8,6)	0,86 [0,37; 2,02], p=ns	-0,01 [-0,07; 0,05], p=ns
Nudności	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	8/140 (5,7)	0,84 [0,30; 2,37], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,04], p=ns
	KAR 3 vs RYS	11/146 (7,5)	8/140 (5,7)	1,34 [0,52; 3,45], p=ns	0,02 [-0,04; 0,08], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	11/147 (7,5)	8/140 (5,7)	1,33 [0,52; 3,42], p=ns	0,02 [-0,04; 0,08], p=ns
Zawroty głowy	KAR 1,5 vs RYS	5/145 (3,4)	8/140 (5,7)	0,59 [0,19; 1,85], p=ns	-0,02 [-0,07; 0,03], p=ns
	KAR 3 vs RYS	3/146 (2,1)	8/140 (5,7)	0,35 [0,09; 1,33], p=ns	-0,04 [-0,08; 0,01], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	9/147 (6,1)	8/140 (5,7)	1,08 [0,40; 2,87], p=ns	0,00 [-0,05; 0,06], p=ns
Schizofrenia	KAR 1,5 vs RYS	7/145 (4,8)	1/140 (0,7)	7,05 [0,86; 58,07], p=ns	**0,04 [0,00; 0,08], p=0,03**
	KAR 3 vs RYS	6/146 (4,1)	1/140 (0,7)	5,96 [0,71; 50,13], p=ns	0,03 [-0,00; 0,07], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	9/147 (6,1)	1/140 (0,7)	**9,07 [1,13; 72,52], p=0,04 NNH (95%CI)= 18 [10; 77]**	**0,05 [0,01; 0,10],p=0,01**
Wymioty	KAR 1,5 vs RYS	4/145 (2,8)	4/140 (2,9)	0,96 [0,24; 3,93], p=ns	-0,00 [-0,04; 0,04], p=ns
	KAR 3 vs RYS	9/146 (6,2)	4/140 (2,9)	2,23 [0,67; 7,43], p=ns	0,03 [-0,01; 0,08], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	8/147 (5,4)	4/140 (2,9)	1,96 [0,58; 6,65], p=ns	0,03 [-0,02; 0,07], p=ns
Lęk	KAR 1,5 vs RYS	6/145 (4,1)	3/140 (2,1)	1,97 [0,48; 8,04], p=ns	0,02 [-0,02; 0,06], p=ns
	KAR 3 vs RYS	8/146 (5,5)	3/140 (2,1)	2,65 [0,69; 10,19], p=ns	0,03 [-0,01; 0,08], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	7/147 (4,8)	3/140 (2,1)	2,28 [0,58; 9,01], p=ns	0,03 [-0,02; 0,07], p=ns
Zaparcia	KAR 1,5 vs RYS	14/145 (9,7)	13/140 (9,3)	1,04 [0,47; 2,31], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns
	KAR 3 vs RYS	9/146 (6,2)	13/140 (9,3)	0,64 [0,27; 1,55], p=ns	-0,03 [-0,09; 0,03], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	7/147 (4,8)	13/140 (9,3)	0,49 [0,19; 1,26], p=ns	-0,05 [-0,10; 0,01], p=ns
≥7% wzrost masy ciała (BMI 18,5-<25 kg/m^2)	KAR 1,5 vs RYS	9/78 (11,5)	10/61 (16,4)	0,67 [0,25; 1,76], p=ns	-0,05 [-0,17; 0,07], p=ns
	KAR 3 vs RYS	9/66 (13,6)	10/61 (16,4)	0,81 [0,30; 2,14], p=ns	-0,03 [-0,15; 0,10], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	3/81 (3,7)	10/61 (16,4)	**0,20 [0,05; 0,75], p=0,02**	**-0,13 [-0,23; -0,03], p=0,01**
≥7% wzrost masy ciała (BMI 25-<30 kg/m^2)	KAR 1,5 vs RYS	2/30 (6,7)	7/40 (17,5)	0,34 [0,06; 1,75], p=ns	-0,11 [-0,26; 0,04], p=ns
	KAR 3 vs RYS	4/47 (8,5)	7/40 (17,5)	0,44 [0,12; 1,62], p=ns	-0,09 [-0,23; 0,05], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	3/42 (7,1)	7/40 (17,5)	0,36 [0,09; 1,51], p=ns	-0,10 [-0,24; 0,04], p=ns

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	RYS, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
≥7% wzrost masy ciała (BMI ≥30 kg/m^2)	KAR 1,5 vs RYS	1/26 (3,8)	5/30 (16,7)	0,20 [0,02; 1,84], p=ns	-0,13 [-0,28; 0,02], p=ns
	KAR 3 vs RYS	2/23 (8,7)	5/30 (16,7)	0,48 [0,08; 2,71], p=ns	-0,08 [-0,26; 0,10], p=ns
	KAR 4,5 vs RYS	1/18 (5,6)	5/30 (16,7)	0,29 [0,03; 2,75], p=ns	-0,11 [-0,28; 0,06], p=ns

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); KAR – kariprazyna; NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. number needed to harm); OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; RYS – rysperydon; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TEAEs – zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)

W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa, badanie Durgam 2014 – zmiana parametrów laboratoryjnych

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
ALT, U/L	KAR 1,5 vs RYS	0,8 (18,6)/145	4,7 (33,8)/140	-3,90 [-10,26; 2,46]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	2,1 (21,2)/146	4,7 (33,8)/140	-2,60 [-9,17; 3,97]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	3,2 (16,9)/147	4,7 (33,8)/140	-1,50 [-7,73; 4,73]	ns
AST, U/L	KAR 1,5 vs RYS	-0,4 (10,9)/145	1,0 (21,7)/140	-1,40 [-5,41; 2,61]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,0 (11,2)/146	1,0 (21,7)/140	-1,00 [-5,03; 3,03]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,8 (10,4)/147	1,0 (21,7)/140	-0,20 [-4,17; 3,77]	ns
AP, U/L	KAR 1,5 vs RYS	-4,7 (17,4)/145	-3,1 (14,6)/140	-1,60 [-5,32; 2,12]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,8 (16,9)/146	-3,1 (14,6)/140	2,30 [-1,36; 5,96]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-4,3 (13,5)/147	-3,1 (14,6)/140	-1,20 [-4,46; 2,06]	ns
Bilirubuna całkowita, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	0,0 (0,3)/145	0,0 (0,5)/140	0,00 [-0,10; 0,10]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,0 (0,3)/146	0,0 (0,5)/140	0,00 [-0,10; 0,10]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,1 (0,3)/147	0,0 (0,5)/140	0,10 [0,00; 0,20]	0,04
TC, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-1,3 (32,2)/145	4,6 (34,6)/140	-5,90 [-13,67; 1,87]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-2,9 (34,3)/146	4,6 (34,6)/140	-7,50 [-15,49; 0,49]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-2,0 (27,7)/147	4,6 (34,6)/140	-6,60 [-13,87; 0,67]	ns
LDL, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-1,1 (25,4)/145	3,8 (30,6)/140	-4,90 [-11,44; 1,64]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-1,6 (28,4)/146	3,8 (30,6)/140	-5,40 [-12,25; 1,45]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-1,7 (25,2)/147	3,8 (30,6)/140	-5,50 [-12,00; 1,00]	ns
HDL, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	0,0 (10,7)/145	-0,6 (10,1)/140	0,60 [-1,81; 3,01]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-1,4 (12,0)/146	-0,6 (10,1)/140	-0,80 [-3,37; 1,77]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	1,7 (9,8)/147	-0,6 (10,1)/140	2,30 [-0,00; 4,60]	ns
TG, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-5,3 (68,0)/145	6,3 (84,2)/140	-11,60 [-29,41; 6,21]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,3 (66,6)/146	6,3 (84,2)/140	-6,00 [-23,64; 11,64]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-6,8 (68,7)/147	6,3 (84,2)/140	-13,10 [-30,93; 4,73]	ns
Glukoza na czczo, mg/dl	KAR 1,5 vs RYS	-0,1 (17,3)/145	-0,9 (15,7)/140	0,80 [-3,03; 4,63]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,8 (17,5)/146	-0,9 (15,7)/140	1,70 [-2,15; 5,55]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	5,1 (22,1)/147	-0,9 (15,7)/140	6,00 [1,58; 10,42]	0,008
SBP, mmHg	KAR 1,5 vs RYS	1,0 (9,0)/145	-1,0 (10,4)/140	2,00 [-0,26; 4,26]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,4 (9,6)/146	-1,0 (10,4)/140	0,60 [-1,72; 2,92]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,4 (10,6)/147	-1,0 (10,4)/140	1,40 [-1,03; 3,83]	ns

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	RYS, średnia (SD)/N	KAR vs RYS, MD [95% CI]	p
DBP, mmHg	KAR 1,5 vs RYS	0,4 (7,1)/145	-1,1 (7,6)/140	1,50 [-0,21; 3,21]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	-0,6 (6,6)/146	-1,1 (7,6)/140	0,50 [-1,15; 2,15]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,3 (7,8)/147	-1,1 (7,6)/140	1,40 [-0,38; 3,18]	ns
Tętno, uderzenia na minutę	KAR 1,5 vs RYS	0,1 (10,4)/145	0,4 (11,8)/140	-0,30 [-2,89; 2,29]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,9 (11,1)/146	0,4 (11,8)/140	0,50 [-2,16; 3,16]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	-0,1 (11,5)/147	0,4 (11,8)/140	-0,50 [-3,20; 2,20]	ns
Masa ciała, kg	KAR 1,5 vs RYS	1,4 (2,9)/145	2,0 (3,2)/140	-0,60 [-1,31; 0,11]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	1,5 (3,5)/146	2,0 (3,2)/140	-0,50 [-1,28; 0,28]	ns
	KAR 4,5 vs RYS	0,9 (2,9)/147	2,0 (3,2)/140	-1,10 [-1,81; -0,39]	0,002
Obwód talii, cm	KAR 1,5 vs RYS	1,1 (3,0)/145	1,8 (8,4)/140	-0,70 [-2,17; 0,77]	ns
	KAR 3,0 vs RYS	0,3 (2,4)/146	1,8 (8,4)/140	-1,50 [-2,94; -0,06]	0,04
	KAR 4,5 vs RYS	-0,1 (7,0)/147	1,8 (8,4)/140	-1,90 [-3,69; -0,11]	0,04

ALT – aminotransferaza alaninowa; AP – fosfataza alkaliczna; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; KAR – kariprazyna; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości; MD – średnia różnica; RYS – rysperydon; SBP – skurczowe ciśnienie krwi; SD – odchylenie standardowe; TC – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy

Przedstawiono także wyniki badania Durgam 2014 na podstawie opracowania Leucht 2022, gdzie skumulowano dawki KAR w jedno ramię. W grupie KAR vs. RYS odnotowano IS mniejszy przyrost masy ciała i IS niższą częstość sedacji.

Tabela 26. Wyniki badania Durgam 2014 według opracowania Leucht 2022

Punkt końcowy	Porównanie	Miara wyniku	Wynik	P
Przyrost masy ciała	KAR vs RYS	SMD (95% CI)	**-0,24 (-0,43; -0,05)**	**p<0,05 (przewaga KAR)**
Sedacja	KAR vs RYS	OR (95% CI)	**0,49 (0,25; 0,94)**	**P<0,05 (przewaga KAR)**

KAR – kariprazyna; OR – iloraz szans; RYS – rysperydon; SMD – standaryzowana średnia różnica

KAR VS ARY

W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Odnotowano 2 zgony w grupie KAR 6 mg/d. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (AE prowadzących do przerwania leczenia, bezsenności, ból głowy, lęk, zaostrzenie schizofrenii, podniecenie, infekcja pochwy). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2014 – zdarzenia niepożądane występujące u ≤5% pacjentów

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
TEAEs	KAR 3 vs ARY	95/155 (61,3)	100/152 (65,8)	0,82 [0,52; 1,31], p=ns	-0,04 [-0,15; 0,06], p=ns
	KAR 6 vs ARY	112/157 (71,3)	100/152 (65,8)	1,29 [0,80; 2,09], p=ns	0,06 [-0,05; 0,16], p=ns
SAEs	KAR 3 vs ARY	2/155 (1,3)	4/152 (2,6)	0,48 [0,09; 2,68], p=ns	-0,01 [-0,04; 0,02], p=ns
	KAR 6 vs ARY	5/157 (3,2)	4/152 (2,6)	1,22 [0,32; 4,62], p=ns	0,01 [-0,03; 0,04], p=ns
Zgony	KAR 3 vs ARY	0/155 (0,0)	0/152 (0,0)	NE	0,00 [-0,01; 0,01], p=ns
	KAR 6 vs ARY	2/157 (1,3)	0/152 (0,0)	4,90 [0,23; 102,98], p=ns	0,01 [-0,01; 0,03], p=ns
AE prow. do przer. leczenia	KAR 3 vs ARY	15/155 (9,7)	14/152 (9,2)	1,06 [0,49; 2,27], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns
	KAR 6 vs ARY	20/157 (12,7)	14/152 (9,2)	1,44 [0,70; 2,96], p=ns	0,04 [-0,03; 0,10], p=ns
Bezsenność	KAR 3 vs ARY	21/155 (13,5)	16/152 (10,5)	1,33 [0,67; 2,66], p=ns	0,03 [-0,04; 0,10], p=ns
	KAR 6 vs ARY	22/157 (14,0)	16/152 (10,5)	1,39 [0,70; 2,75], p=ns	0,03 [-0,04; 0,11], p=ns

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, n/N (%)	ARY, n/N (%)	OR [95% CI], p	RD [95% CI], p
Akatyzja	KAR 3 vs ARY	11/155 (7,1)	11/152 (7,2)	0,98 [0,41; 2,33], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns
	KAR 6 vs ARY	23/157 (14,6)	11/152 (7,2)	2,20 [1,03; 4,69], p=0,04	0,07 [0,01; 0,14], p=0,04 NNH [95%CI]= 13 [6; 193]
Ból głowy	KAR 3 vs ARY	10/155 (6,5)	15/152 (9,9)	0,63 [0,27; 1,45], p=ns	-0,03 [-0,10; 0,03], p=ns
	KAR 6 vs ARY	16/157 (10,2)	15/152 (9,9)	1,04 [0,49; 2,18], p=ns	0,00 [-0,06; 0,07], p=ns
Lęk	KAR 3 vs ARY	12/155 (7,7)	12/152 (7,9)	0,98 [0,43; 2,25], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns
	KAR 6 vs ARY	12/157 (7,6)	12/152 (7,9)	0,97 [0,42; 2,22], p=ns	-0,00 [-0,06; 0,06], p=ns
Schizofrenia	KAR 3 vs ARY	3/155 (1,9)	8/152 (5,3)	0,36 [0,09; 1,37], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,01], p=ns
	KAR 6 vs ARY	4/157 (2,5)	8/152 (5,3)	0,47 [0,14; 1,60], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,02], p=ns
Nudności	KAR 3 vs ARY	3/155 (1,9)	11/152 (7,2)	0,25 [0,07; 0,93], p=0,04	-0,05 [-0,10; -0,01], p=0,03
	KAR 6 vs ARY	5/157 (3,2)	11/152 (7,2)	0,42 [0,14; 1,24], p=ns	-0,04 [-0,09; 0,01], p=ns
Podniecenie	KAR 3 vs ARY	5/155 (3,2)	5/152 (3,3)	0,98 [0,28; 3,46], p=ns	-0,00 [-0,04; 0,04], p=ns
	KAR 6 vs ARY	11/157 (7,0)	5/152 (3,3)	2,22 [0,75; 6,53], p=ns	0,04 [-0,01; 0,09], p=ns
Dyskomfort w jamie brzusznej	KAR 3 vs ARY	1/155 (0,6)	9/152 (5,9)	0,10 [0,01; 0,82], p=0,03	-0,05 [-0,09; -0,01], p=0,009
	KAR 6 vs ARY	7/157 (4,5)	9/152 (5,9)	0,74 [0,27; 2,04], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,03], p=ns
Infekcja pochwy	KAR 3 vs ARY	3/155 (5,4)	0/152 (0,0)	7,00 [0,36; 136,67], p=ns	0,02 [-0,01; 0,04], p=ns
	KAR 6 vs ARY	0/157 (0,0)	0/152 (0,0)	NE	0,00 [-0,01; 0,01], p=ns

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CI – przedział ufności; KAR – kariprazyna; NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. *number needed to harm*); OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; RYS – rysperydon; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); TEAEs – zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Podsumowanie wyników z badania Durgam 2015 – zmiana wyników badań laboratoryjnych

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs ARY, MD [95% CI]
TC, mg/dl	KAR 3 vs ARY	1,2 (29,5)/155	-0,3 (33,1)/152	1,50 [-5,52; 8,52]
	KAR 6 vs ARY	-4,5 (32,4)/157	-0,3 (33,1)/152	-4,20 [-11,51; 3,11]
LDL, mg/dl	KAR 3 vs ARY	-0,9 (25,8)/155	0,8 (28,4)/152	-1,70 [-7,77; 4,37]
	KAR 6 vs ARY	-4,1 (27,6)/157	0,8 (28,4)/152	-4,90 [-11,15; 1,35]
HDL, mg/dl	KAR 3 vs ARY	0,5 (10,7)/155	0,1 (11,1)/152	0,40 [-2,04; 2,84]
	KAR 6 vs ARY	-0,4 (11,0)/157	0,1 (11,1)/152	-0,50 [-2,96; 1,96]
TG, mg/dl	KAR 3 vs ARY	6,6 (82,8)/155	-6,3 (56,6)/152	12,90 [-2,94; 28,74]
	KAR 6 vs ARY	0,1 (70,0)/157	-6,3 (56,6)/152	6,40 [-7,77; 20,57]
Glukoza na czczo, mg/dl	KAR 3 vs ARY	2,8 (18,6)/155	0,0 (13,2)/152	2,80 [-0,80; 6,40]
	KAR 6 vs ARY	5,6 (19,1)/157	0,0 (13,2)/152	**5,60 [1,95; 9,25] p=0,003**
ALT, U/L	KAR 3 vs ARY	2,6 (17,4)/155	-0,9 (17,0)/152	3,50 [-0,35; 7,35]
	KAR 6 vs ARY	5,7 (24,1)/157	-0,9 (17,0)/152	6,60 [1,96; 11,24]
AST, U/L	KAR 3 vs ARY	0,4 (7,7)/155	-1,1 (10,8)/152	1,50 [-0,60; 3,60]
	KAR 6 vs ARY	3,7 (17,4)/157	-1,1 (10,8)/152	4,80 [1,58; 8,02]
Bilirubina całkowita, mg/dl	KAR 3 vs ARY	0,0 (0,2)/155	-0,0 (0,2)/152	0,00 [-0,04; 0,04]
	KAR 6 vs ARY	0,0 (0,3)/157	-0,0 (0,2)/152	0,00 [-0,06; 0,06]
Kinaza kreatynowa, U/L	KAR 3 vs ARY	12,3 (197,2)/155	-3,0 (190,9)/152	15,30 [-28,11; 58,71]
	KAR 6 vs ARY	97,1 (547,0)/157	-3,0 (190,9)/152	100,10 [9,31; 190,89] p=0,03

Punkt końcowy	Porównanie	KAR, średnia (SD)/N	ARY, średnia (SD)/N	KAR vs ARY, MD [95% CI]
Prolaktyna, ng/ml	KAR 3 vs ARY	-15,9 (36,8)/155	-20,6 (32,2)/152	4,70 [-3,03; 12,43]
	KAR 6 vs ARY	-20,6 (56,1)/157	-20,6 (32,2)/152	0,00 [-10,16; 10,16]
SBP, mmHg	KAR 3 vs ARY	0,8 (8,8)/155	1,7 (8,9)/152	-0,90 [-2,88; 1,08]
	KAR 6 vs ARY	1,6 (9,8)/157	1,7 (8,9)/152	-0,10 [-2,19; 1,99]
DBP, mmHg	KAR 3 vs ARY	-0,1 (7,7)/155	0,8 (7,4)/152	-0,90 [-2,59; 0,79]
	KAR 6 vs ARY	0,1 (8,0)/157	0,8 (7,4)/152	-0,70 [-2,42; 1,02]
Tętno, uderzenia na minutę	KAR 3 vs ARY	-0,6 (11,7)/155	0,0 (11,7)/152	-0,60 [-3,22; 2,02]
	KAR 6 vs ARY	1,2 (12,0)/157	0,0 (11,7)/152	1,20 [-1,44; 3,84]
Masa ciała, kg	KAR 3 vs ARY	0,8 (2,9)/155	0,7 (2,9)/152	0,10 [-0,55; 0,75]
	KAR 6 vs ARY	0,6 (2,5)/157	0,7 (2,9)/152	-0,10 [-0,70; 0,50]
Obwód talii, cm	KAR 3 vs ARY	1,7 (9,1)/155	0,8 (2,9)/152	0,90 [-0,60; 2,40]
	KAR 6 vs ARY	0,7 (3,7)/157	0,8 (2,9)/152	-0,10 [-0,84; 0,64]
EPS wg AIMS	KAR 3 vs ARY	-0,1 (0,8)/155	-0,1 (1,0)/152	0,00 [-0,20; 0,20]
	KAR 6 vs ARY	-0,1 (0,8)/157	-0,1 (1,0)/152	0,00 [-0,20; 0,20]
EPS wg BARS	KAR 3 vs ARY	0,2 (1,1)/155	0,1 (1,2)/152	0,10 [-0,16; 0,36]
	KAR 6 vs ARY	0,2 (1,1)/157	0,1 (1,2)/152	0,10 [-0,16; 0,36]
EPS wg SAS	KAR 3 vs ARY	-0,1 (1,3)/155	-0,1 (2,1)/152	0,00 [-0,39; 0,39]
	KAR 6 vs ARY	0,1 (2,3)/157	-0,1 (2,1)/152	0,20 [-0,29; 0,69]

AIMS - skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*); ALT – aminotransferaza alaninowa; AP – fosfataza alkaliczna; ARY – arypiprazol; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BARS - skala oceny akatyzji Barnesa (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi; EPS – objawy pozapiramidowe; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości; KAR – kariprazyna; MD – średnia różnica; SAS - skala Simpsona-Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); SBP – skurczowe ciśnienie krwi; SD – odchylenie standardowe; TC – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy

Badania wtórne

Leczenie zaostrzeń schizofrenii

Huhn 2019

W przeglądzie Huhn 2019 przedstawiono ranking bezpieczeństwa preparatów na podstawie porównania z placebo. KAR zajęła 5 miejsce w odniesieniu do przyrostu masy ciała i pierwsze dla ≥7% przyrostu masy ciała, trzecie w ocenie zmiany w poziomie prolaktyny i wydłużenia odstępu QT, pierwsze w przypadku sedacji i ósme w ocenie wystąpienia ≥1 działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym. KAR była przedostatnia w przypadku oceny częstości stosowania leków przeciwparkinsonowych i dziesiąta w odniesieniu do częstości występowania akatyzji.

Dla części z opisywanych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy parami dla porównania KAR vs ARY i KAR vs RYS – raportowano IS większą redukcję poziomu prolaktyny i wydłużenia odstępu QT oraz istotnie mniejszy odsetek sedacji w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS oraz brak istotnych statycznie różnic w zakresie przyrostu masy ciała (KAR vs ARY i KAR vs RYS), częstości występowania akatyzji (KAR vs ARY i KAR vs RYS), zmiany w poziomie prolaktyny (KAR vs ARY) oraz ≥1 działania niepożądanego o charakterze antycholinergicznym (KAR vs ARY). W przypadku pozostałych komparatorów nie raportowano wyników porównania parami z KAR.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że w grupie KAR raportowano IS mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do KWE, SER i OLA, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Stosowanie leków przeciwparkinsonowych było IS większe w grupie KAR w porównaniu KLO, SER, OLA, KWE, podobnie akatyzja występowała z IS większą częstością w grupie KAR w porównaniu do KLO, SER, OLA, KWE, BRE. W grupie KAR obserwowano IS większy wzrost poziomu prolaktyny w porównaniu do KLO i IS mniejszy wzrost w porównaniu do OLA, LUR, SER, AMI, RYS. Wydłużenie odstępu QT było IS mniejsze w grupie KAR w porównaniu do OLA, RYS, ZYP, AMI, SER. Sedacja występowała IS rzadziej w grupie KAR w porównaniu do LUR, RYS, OLA, ZYP, KWE, SUL, KLO, ≥1 działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym występowało IS rzadziej w grupie KAR vs. KWE. Wyniki IS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki metaanaliz, Huhn 2019, zmiany IS.

Punkt końcowy	Porównanie po przekształceniu	Metaanaliza sieciowa*#	Metaanaliza parami*#
Przyrost masy ciała, MD (95% CI)	KAR vs OLA	**-2,05 (-2,87; -1,24)**	bd
	KAR vs SER	**-1,73 (-2,78; -0,68)**	bd
	KAR vs KWE	**-1,20 (-2,11; -0,31)**	bd
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI)	KAR vs KWE	**2,13 (1,04; 3,45)**	bd
	KAR vs OLA	**2,22 (1,12; 3,45)**	bd
	KAR vs SER	**2,38 (1,12; 3,70)**	bd
	KAR vs KLO	**4,00 (1,89; 5,26)**	bd
Akatyzja, RR (95% CI)	KAR vs BRE	**2,44 (1,28; 5,26)**	bd
	KAR vs KWE	**3,13 (1,72; 5,00)**	bd
	KAR vs OLA	**3,33 (1,96; 5,00)**	bd
	KAR vs SER	**4,17 (2,27; 6,25)**	bd
	KAR vs KLO	**14,29 (2,38; 14,29)**	bd
Zmiana w poziomie prolaktyny, MD (95% CI)	KAR vs RYS	**-41,17 (-47,74; -34,63)**	**-39,46 (-52,35; -26,57)**
	KAR vs AMI	**-30,07 (-42,93; -17,50)**	bd
	KAR vs SER	**-13,31 (-21,46; -5,06)**	bd
	KAR vs LUR	**-10,24 (-17,37; -3,10)**	bd
	KAR vs OLA	**-7,66 (-14,29; -1,04)**	bd
	KAR vs KLO	**73,86 (29,86; 117,64)**	bd
Wydłużenie odstępu QT, MD (95% CI)	KAR vs SER	**-25,34 (-31,06; -19,64)**	bd
	KAR vs AMI	**-15,54 (-23,46; -7,70)**	bd
	KAR vs ZYP	**-11,15 (-16,33; -6,12)**	bd
	KAR vs RYS	**-6,22 (-11,01; -1,58)**	**-7,07 (-12,37; -1,77)**
	KAR vs OLA	**-5,74 (-10,98; -0,72)**	bd
Sedacja, RR (95% CI)	KAR vs KLO	**0,20 (0,09; 0,38)**	bd
	KAR vs SUL	**0,28 (0,09; 0,62)**	bd
	KAR vs KWE	**0,35 (0,18; 0,57)**	bd
	KAR vs ZYP	**0,39 (0,21; 0,65)**	bd
	KAR vs OLA	**0,41 (0,22; 0,66)**	bd
	KAR vs RYS	**0,56 (0,31; 0,88)**	**0,52 (0,28; 0,95)**
	KAR vs LUR	**0,59 (0,30; 0,97)**	bd
Co najmniej jedno działanie niepożądane o charakterze antycholinergicznym, RR (95% CI)	KAR vs KWE	**0,38 (0,19; 0,66)**	bd

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje KAR, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje komparator. RR mniejsze niż 1 faworyzuje KAR, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje komparator.

AMI – amisulpryd; ARY — arypiprazol; BRE — brekspiprazol; CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; KLO – klozapina; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; n — liczba badanych; OLA — olanzapina; p — p-value; RR — współczynnik ryzyka; RYS — rysperydon; SER – sertyndol; SMD — standaryzowana średnia różnica; standaryzowana średnia różnica; SUL – sulpiryd; ZYP – zyprazydon.

Pillinger 2020

W przeglądzie Pillinger 2020 leki przeciwpsychotyczne uszeregowano według stopnia związanej z nimi zmiany masy ciała i parametrów metabolicznych. *Liczby odzwierciedlają p-score (służący do porównywania leczenia w metaanalizie sieciowej), który klasyfikuje leki przeciwpsychotyczne w ciągłej skali od 0 do 1. Wyższy p-score wskazuje na większy wzrost parametru metabolicznego, z wyjątkiem cholesterolu HDL, dla którego wyższy p-score wskazuje na mniejszy wzrost*. Zgodnie z przedstawionym rankingiem, spośród analizowanych substancji czynnych najlepszy profil bezpieczeństwa obejmujący masę ciała, poziom glukozy we krwi i profil lipidowy ma

zyprazydon, natomiast najgorszy – klozapina i olanzapina. Kariprazyna znalazła się w rankingu na 4 miejscu spośród 11 analizowanych leków. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Ocena bezpieczeństwa - ranking analizowanych substancji czynnych w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020 (p-score)

Lek	Masa ciała	Glukoza	LDL-C	TC	HDL-C	TG
ZYP	0,10	0,42	0,12	0,25	0,24	0,33
ARY	0,26	0,55	0,48	0,50	0,26	0,33
LUR	0,32	0,09	0,27	0,27	0,45	0,26
KAR	0,37	0,70	0,07	0,16	0,47	0,28
AMI	0,41	0,14	bd	0,64	0,83	0,42
BRE	0,45	0,40	0,66	0,52	0,18	0,23
RYS	0,58	0,46	0,54	0,55	0,51	0,39
KWE	0,65	0,47	0,91	0,82	0,59	0,71
SER	0,81	0,36	bd	0,26	bd	0,29
KLO	0,90	0,97	bd	0,97	bd	0,97
OLA	0,92	0,67	0,96	0,91	0,76	0,83

AMI – amisulpryd; ARY — arypiprazol; BRE — brekspiprazol; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; KAR – kariprazyna; KLO – klozapina; KWE – kwetiapina; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości; LUR – lurazydon; OLA — olanzapina; RYS — rysperydon; SER – sertyndol; TC – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy; ZYP – zyprazydon

Metaanaliza sieciowa w publikacji Pillinger 2020 wykazała IS wyższość KAR nad KLO, OLA i SER w zakresie przyrostu masy ciała, KAR nad KLO, OLA i KWE w zakresie wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego, KAR nad OLA, KWE BRE, RYS, ARY w zakresie wzrostu frakcji LDL, KAR nad KLO, OLA, KWE w zakresie wzrostu poziomu trójglicerydów, KAR nad KLO w zakresie wzrostu poziomu glukozy we krwi. Jednocześnie KAR była IS mniej bezpieczna niż LUR w zakresie wzrostu poziomu glukozy we krwi. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano IS różnic między KAR i komparatorami. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki IS.

Tabela 31. Ocena bezpieczeństwa analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Pillinger 2020

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik metaanalizy sieciowej, MD (95% CI)*,#
Przyrost masy ciała	KAR vs KLO	**-2,35 (-3,93; -0,78)**
	KAR vs OLA	**-2,07 (-3,11; -1,03)**
	KAR vs SER	**-1,71 (-3,29; -0,14)**
Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego	KAR vs KLO	**-0,65 (-0,98; -0,32)**
	KAR vs OLA	**-0,49 (-0,66; -0,32)**
	KAR vs KWE	**-0,39 (-0,59; -0,20)**
Wzrost stężenia frakcji LDL	KAR vs OLA	**-0,33 (-0,42; -0,23)**
	KAR vs KWE	**-0,30 (-0,43; -0,16)**
	KAR vs BRE	**-0,16 (-0,26; -0,06)**
	KAR vs RYS	**-0,14 (-0,23; -0,04)**
	KAR vs ARY	**-0,13 (-0,22; -0,03)**
Wzrost stężenia frakcji trójglicerydów	KAR vs KLO	**-0,98 (-1,50; -0,46)**
	KAR vs OLA	**-0,46 (-0,61; -0,30)**
	KAR vs KWE	**-0,32 (-0,49; -0,14)**
Wzrost poziomu glukozy we krwi	KAR vs KLO	**-0,79 (-1,50; -0,09)**
	KAR vs LUR	**0,55 (0,14; 0,96)**

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

SMD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast SMD większe niż 0 faworyzuje placebo

ARY — arypiprazol; BRE — brekspiprazol; CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; KLO – klozapina; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; MD —średnia różnica; OLA — olanzapina; RYS — rysperydon; SER – sertyndol

Wu 2023

W przeglądzie Wu 2023 badano związek pomiędzy akatyzją a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych na ostrą schizofrenię. U pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii, stosowanie SER i OLA związane było z niskim ryzykiem wystąpienia akatyzji w badanych dawkach, podczas gdy w przypadku większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych ryzyko wzrastało wraz ze wzrostem dawek, a następnie stabilizowało się, albo nadal rosło. KAR znalazła się na ósmym miejscu spośród dziesięciu leków, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Częstość występowania akatyzji w ostrej fazie schizofrenii w opracowaniu Wu 2023

Lek	Liczba badań	Liczba dawek	Liczba pacjentów	Max OR [95% CI]/dawka (mg/d)	Pewność dowodów
SER	4	15	1 333	<1/wszystkie dawki	Umiarkowana
OLA	14	35	3 035	0,96 [0,38; 2,44]/21,4	Umiarkowana
KWE	9	32	3 060	1,22 [0,68; 2,18]/1200	Wysoka
ZYP	8	25	1 787	1,70 [0,42; 6,86]/320	Bardzo niska
RYS	17	44	4 804	1,76 [1,24; 2,52]/5,4	Wysoka
ARY	12	33	3 324	1,90 [1,25; 2,90]/53,7	Niska
BRE	4	17	2 178	2,21 [0,95; 5,13]/5	Umiarkowana
KAR	6	20	2 382	3,05 [1,92; 4,84]/4,5	Bardzo niska
AMI	1	4	255	4,19 [0,29; 60,08]/804,1	Niska
LUR	11	32	3 649	11,92 [5,18; 27,43]/240	Umiarkowana

AMI – amisulpryd; ARY — arypiprazol; BRE — brekspiprazol; KAR – kariprazyna; KWE – kwetiapina; LUR – lurazydon; OLA — olanzapina; RYS — rysperydon; SER – sertyndol; ZYP – zyprazydon

Wu 2022

W przeglądzie Wu 2022 badano związek pomiędzy przyrostem masy ciała a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii lub z objawami negatywnymi. Zgodnie z wynikami metaanalizy Wu 2022 stosowanie KAR, AMI, ARY, BRE i LUR u pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii związane jest z niewielkim przyrostem masy ciała, podczas gdy inne analizowane leki powodowały duży przyrost masy ciała, w tym KLO, OLA, KWE, RYS, SER i ZYP.

<u>Leczenie podtrzymujące schizofrenii</u>

McDonagh 2020

W przeglądzie McDonagh 2020 (metaanaliza) ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było niższe w grupie KAR w porównaniu do grupy KLO. Wyniki metaanaliz sieciowych wskazują, że przerwanie leczenia jest istotnie niższe w grupie OLA i KLO w porównaniu do m.in. KAR, LUR, KWE, RYS, ZYP, jednak w przypadku przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w przypadku porównania KAR vs KLO obserwowano odwrotną zależność, tj. mniejszą częstość występowania w grupie KAR vs KLO (OR=0,40 [95% CI: 0,17; 0,95]). Zidentyfikowano istotnie statystycznie większe ryzyko przyrostu masy ciała dla porównania RYS vs KAR (RR=1,98 [95% CI: 1,03; 3,80]).

Ostuzzi 2022

Żaden z leków nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w zakresie tolerancji (tj. przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) w porównaniu z PLA, poza OLA, która zajęła najwyższą pozycję w rankingu SUCRA (78,3%), i w przypadku której wykazano większą tolerancję w porównaniu z placebo. Kariprazyna zajęła trzecie miejsce w rankingu SUCRA (53,6%).

Zgodnie z oceną autorów opracowania 16,7% badań charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu dla wyniku tolerancji.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że w przypadku większości porównań dotyczących bezpieczeństwa terapii brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów. Odnotowano korzystny wpływ KAR na odsetek występowania sedacji

(KAR vs AMI, ZYP, KWE), przyrost masy ciała (KAR vs OLA, SER, ARY, RYS). Z drugiej strony w grupie KAR wykazano IS większy odsetek chorych z objawami pozapiramidowymi w porównaniu z KWE (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, RYS, AMI, LUR, ZYP, ARY, OLA, SER), akatyzją w porównaniu z OLA i AMI (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, SER, LUR, ZYP, RYS, BRE, ARY) oraz bezsennością w porównaniu z OLA (brak różnic dla porównań KAR vs ARY, KWE, LUR, BRE, AMI, RYS). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i wszystkich analizowanych komparatorów w przypadku wydłużenia odstępu QT. Wyniki IS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki metaanalizy sieciowej — Ostuzzi 2022

Punkt końcowy	Badana interwencja (n)	Wynik metaanalizy sieciowej*	Wynik metaanalizy parami
Sedacja, RR (95% CI)#	KAR vs AMI	**0,21 (0,06; 0,71)**	bd
	KAR vs ZYP	**0,24 (0,08; 0,77)**	bd
	KAR vs KWE	**0,35 (0,15; 0,83)**	bd
Przyrost masy ciała, RR (95% CI)#	KAR vs OLA	**0,31 (0,16; 0,61)**	bd
	KAR vs SER	**0,36 (0,13; 0,97)**	bd
	KAR vs ARY	**0,40 (0,17; 0,94)**	bd
	KAR vs RYS	**0,51 (0,27; 0,97)**	0,44 (0,17; 1,13)
Zmiana wyniku w skali objawów pozapiramidowych, RR (95% CI)#	KAR vs KWE	**2,42 (1,13; 5,16)**	bd
Akatyzja, RR (95% CI)#	KAR vs OLA	**2,52 (1,13; 5,63)**	bd
	KAR vs AMI	**3,57 (1,28; 10,00)**	bd
Bezsenność, RR (95% CI)#	KAR vs OLA	**2,05 (1,12; 3,76)**	**bd**

* autorzy opracowania nie raportowali wartości p.

Wartości SMD większe niż 0 faworyzują KAR, natomiast wartości mniejsze niż 0 faworyzują komparator

AMI – amisulpryd; ARY — arypiprazol; CI — przedział ufności; KAR – kariprazyna; KWE – kwetiapina; OLA — olanzapina; RR — współczynnik ryzyka; RYS — rysperydon; ZYP - zyprazydon

Schizofrenia ogółem

Chow 2020

Całkowity złożony wskaźnik akatyzji dla SGA wahał się między 2,94% a 13,04% w porównaniu z ogólną częstością występowania równą 4,03% dla placebo. Biorąc pod uwagę leki uwzględnione w AKL w przypadku BRE wskaźnik ten był najniższy i wynosił 5,74%, dla ZYP - 8,10%, ARY - 8,71%, KAR - 12,09%, LUR - 12,31%, zaś w przypadku RYS wynosił 13,03%.

Wykazano, iż dawkowanie preparatów może wpływać na rozwój akatyzji u pacjentów. W badaniach z zastosowaniem stałych dawek KAR, duże dawki wiązały się z większą częstością występowania akatyzji niż dawki niskie i docelowe (14,65% vs 8,97% vs 8,11%) u pacjentów ze schizofrenią. W przypadku stosowania elastycznych dawek KAR akatyzja częściej występowała wśród pacjentów stosujących docelowe dawki preparatu (14,93%) niż wśród stosujących wysokie dawki leku (13,17%).

Demyttenaere 2019

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii akatyzja występowała częściej u pacjentów leczonych KAR niż BRE, natomiast nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy KAR i LUR. Zdecydowana większość zdarzeń w przypadku stosowania wszystkich analizowanych leków była o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i bardzo niewielki odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu akatyzji. Zgodnie z treścią przeglądu akatyzja jest najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym u pacjentów przyjmujących KAR, przy czym jest to zdarzenie niepożądane o łagodnym do umiarkowanego nasileniu.

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

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych1 (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania kariprazyny.

EudraVigilance 2024

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę odnalezione w bazie European database of suspected adverse drug reaction report. Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego (818 zgłoszeń), zaburzenia psychiczne (705), zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (440) i ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (418).

Tabela 34. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę, dostęp 31.05.2024 r.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	26	1	27
Zaburzenia serca	47	15	62
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	1	5
Zaburzenia ucha i błędnika	6	9	15
Zaburzenia endokrynologiczne	12	2	14
Zaburzenia oka	81	31	112
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	128	51	179
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	282	136	418
Zaburzenia wątroby	10	4	14
Zaburzenia układu immunologicznego	17	6	23
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32	15	47
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	325	115	440
Nieprawidłowe wyniki badań	164	61	225
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	35	25	60
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	72	43	115
Choroby nowotworowe	6	2	8
Zaburzenia układu nerwowego	664	154	818
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	8	2	10
Problemy związane z produktem	2	0	2
Zaburzenia psychiczne	535	170	705
Zaburzenia nerek i układu moczowego	41	12	53
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32	12	44
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	42	14	56
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	72	25	97

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Okoliczności społeczne	23	18	41
Procedury chirurgiczne i medyczne	29	14	43
Zaburzenia naczyniowe	54	12	66
Łącznie	1 472	342	1 814

FDA

Zidentyfikowano 2 potencjalne sygnały poważnego ryzyka/nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) dotyczące kariprazyny (niezaadresowane w ChPL z 16 grudnia 2022 r.) i wielu innych atypowych leków antypsychotycznych - nietrzymanie stolca i zespół serotoninowy. FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych w tych kwestiach.

WHO-UMC 2024

Przedstawiono informacje o zgłoszeniach o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kariprazynę odnalezione w bazie VigiAcces (WHO-UMC 2024). Najczęściej zgłaszano zaburzenia układu nerwowego (1811), zaburzenia psychiczne (1568), zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami (1319), ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania (1144).

Informacje z ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions, ADRs) związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5 – 6 mg były: akatyzja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychotycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

Akatyzja, niepokój

Akatyzja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych. (…) Ponieważ kariprazyna powoduje akatyzję i niepokój, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje akatyzja lub którzy mają ku niej skłonności. Akatyzja rozwija się we wczesnym etapie leczenia, dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki; leczenie polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub produktu leczniczego stosowanego w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi pacjenta i tolerancji leczenia.

Dyskinezy późne

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy, które mogą rozwinąć się u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u pacjenta stosującego kariprazynę pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Choroba Parkinsona

Leki przeciwpsychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzać przebieg choroby podstawowej oraz powodować pogorszenie objawów choroby Parkinsona. Dlatego lekarz prowadzący przepisując kariprazynę pacjentom z chorobą Parkinsona musi ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, który zgłaszano w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych. (…) Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kariprazyny u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem. Nie zaleca się stosowania kariprazyny w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone całkowite ryzyko zgonu.

Ryzyko udaru naczyniowego mózgu (ang. cerebrovasdcular accident, CVA)

Podczas randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia CVA związanego ze stosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych. Nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka w odniesieniu do innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka udaru.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zmiany wartości ciśnienia tętniczego

Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowonaczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny w porównaniu do placebo podczas badania klinicznego zaprojektowanego do oceny potencjalnego wydłużenia odstępu QT. W badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT po podaniu kariprazyny, które nie były ciężkie. Dlatego u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, kariprazynę należy stosować ostrożnie.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zgłaszano przypadki ŻChZZ po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia kariprazyną i w czasie jego trwania, a także zastosować środki zapobiegawcze.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny

Zmiana masy ciała

Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjentów.

4.3. **Komentarz Agencji**

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne porównujące KAR z RYS (Durgam 2014) i KAR z ARY (Durgam 2015) w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią (w obu przypadkach były to tylko komparatory kontrolne dla placebo - założono hipotezę superiority dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS) oraz 15 opracowań wtórnych, dotyczących: leczenia zaostrzeń schizofrenii (Huhn 2019, Miura 2021, Pillinger 2020, Wu 2023, Wu 2022); leczenia podtrzymującego schizofrenii (Ceraso 2020, Efthimiou 2024, McDonagh 2020, Ostuzzi 2022, Schneider – Thoma 2022) i leczenia schizofrenii ogółem (CADTH 2022, Chow 2022, Demyttenaere 2019, Mohr 2022, Phalguni 2023).

W badaniu RCT Durgam 2014 w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS po 9 tyg. obserwacji odnotowano IS mniejszą redukcję wyniku w skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-S

(dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d). Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w ocenie zmiany objawów negatywnych według skali PANSS. W grupie KAR 1,5 mg/d w porównaniu z RYS obserwowano IS mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowaną jako ≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych) w porównaniu do grupy RYS. W przypadku dawek KAR 3,0 i 4,5 mg nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami

W badaniu Durgam 2015 po 9 tyg. obserwacji nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-S, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w ocenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych (Hahn 2019) w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER).

W McDonagh 2020 raportowano brak istotnych różnic w funkcjonowaniu społecznym pomiędzy starszymi doustnymi SGA oraz między RYS i KAR w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatora (BRE, OLA, KLO, RYS, ZYP, ARY, KWE) w częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Wyniki metaanalizy sieciowej w Ostuzzi 2022 wskazują, że w grupie KAR istotnie statystycznie częściej raportowano nawroty choroby w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), hospitalizacje z powodu nawrotu choroby w porównaniu do OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), mniejszą redukcję na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu do LUR i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER), słabszy wynik oceny funkcjonowania w porównaniu do BRE (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR) w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny było IS częstsze w grupie KAR w porównaniu do ARY i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI), natomiast nie raportowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA pod względem tolerancji leczenia, tj. odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W przeglądzie Schneider-Thoma 2022 wyniki porównań lek vs placebo przedstawiono w postaci rankingu: najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wykazano w przypadku OLA — 12%, a największe w przypadku KAR z wynikiem równym 39% w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Prawdopodobieństwo stosowania leków przeciwparkinsonowych w przypadku KAR wyniosło 12% (najniższe dla OLA: 3%, najwyższe dla ZYP: 17%). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny było największe w przypadku KAR (52%) i najniższe dla OLA (23%). Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że w grupie KAR obserwowano IS większą częstość występowania ponownej hospitalizacji w porównaniu do KWE, OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP) oraz stosowania leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR), IS mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do SER i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR), IS większą redukcję poziomu prolaktyny w porównaniu do SUL i RYS (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE) oraz IS większą częstość raportowania przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do RYS i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KAR a wszystkimi komparatorami, dla których zidentyfikowano dane odnośnie do odsetka nawrotów, zmiany objawów ogólnych, odsetka utrzymującej się remisji, przyrostu masy ciała oraz zmiany w funkcjonowaniu ogólnym.

W przeglądzie Mohr 2022 zgodnie z wnioskami autorów na podstawie porównań z placebo, KAR, ARY i BRE wykazały się skutecznością w redukcji objawów schizofrenii łącznie, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, jak również w prewencji nawrotów, jednak są heterogeniczną grupą leków i każdy z nich charakteryzuje się własnymi, unikalnymi korzyściami terapeutycznymi.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Durgam 2014 średnio 35% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR i 28% w grupie RYS, natomiast w badaniu Durgam 2015 – 36% w grupie KAR i 25% w grupie ARY. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach było wycofanie zgody, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie. Sedacja występowała IS rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało IS częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (bezsenność, objawy pozapiramidowe, ból głowy, akatyzja, nudności, zawroty głowy, wymioty, lęk, zaparcia, ≥7% wzrost masy ciała (BMI 25-<30 kg/m^2) i ≥7% wzrost masy ciała (BMI ≥30 kg/m^2). W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych.

W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Odnotowano 2 zgony w grupie KAR 6 mg/d. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (AE prowadzących do przerwania leczenia, bezsenności, ból głowy, lęk, zaostrzenie schizofrenii, podniecenie, infekcja pochwy). W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych wykazała, że kariprazyna jest lekiem powodującym mniejszą częstość występowania przyrostu masy ciała, sedacji. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów przyjmujących kariprazynę jest akatyzja. Oprócz akatyzji, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia AKL. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio KAR ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami, w badaniach RCT włączonych do AKL (KAR vs. RYS i KAR vs. ARY) założono hipotezę superiority dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS. Analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, w których stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są pewnymi ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. W wielu z nich odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami. W badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej, w szczególności nie było wymogu włączania pacjentów wyłącznie po nieskuteczności pozostałych leków przeciwpsychotycznych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, arypiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Model

Wnioskodawca przedstawił model opracowany z użyciem programu Microsoft Excel. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące porównywane technologie medyczne, tj. koszty leków w odniesieniu do jednego pacjenta.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i stanowi rozszerzenie wskazania, które podlega refundacji od 1.11.2021 r.[5] tj. leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię lekiem Reagila z poszczególnymi komparatorami tj.: obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, przyjęto, że *„Kariprazyna może być uznana za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do aktualnie refundowanych w Polsce doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.”*

[5] https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r

Dawkowanie

Dawkowanie przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową według WHO. Zakres dawkowania leków zgodny z ChPL przeanalizowano w ramach analizy wrażliwości analizując wariant, zgodnie z którym chorzy przyjmują 1 tabletkę danego leku dziennie.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie koszty różnicujące tj. koszty leków. W analizie pominięto koszty przepisania leków, monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych z uwagi, iż stanowią one koszty nieróżnicujące.

Koszt substancji czynnych

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Reagila jest jednakowa dla wszystkich prezentacji opakowań i zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ[6] za okres październik-grudzień 2024.

Szczegółowe zestawienie cen dla wnioskowanych prezentacji leku Reagila przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35 Wnioskowana cena poszczególnych prezentacji leku Reagila

Prezentacja leku	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Limit finansowania	WDŚ [PLN]	Koszt dzienny – NFZ [PLN]	Koszt dzienny – NFZ + pacjent [PLN]
Reagila kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	0,00	Bez RSS: 8,71	Bez RSS: 8,71
Reagila kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps								
Reagila kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps								

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych (komparatorów) na podstawie Obwieszczenia MZ[6] (średnia ważona liczbą sprzedanych DDD).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty dziennej terapii substancji czynnych (leku Reagila i komparatorów).

Tabela 36 Dzienny koszt terapii – wartości przyjęte w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Reagila (kariprazyna) z RSS			0,00
Reagila (kariprazyna) bez RSS	8,71	8,71	0,00
Amisulpryd	3,62	3,85	0,23
Arypiprazol	3,42	3,59	0,17
Brekspiprazol	17,42	17,24	0,00
Klozapina	1,26	1,76	0,50
Kwetiapina55	2,53	3,46	0,93
Lurazydon	8,34	8,34	0,00
Olanzapina	3,07	3,22	0,15
rysperydon	1,55	2,13	0,58

[6] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
Sertyndol	12,72	12,92	0,20
Sulpiryd	1,26	2,70	1,44
zyprazydon	3,72	3,82	0,11

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

Użyteczności stanów zdrowia

Wartość użyteczności w schizofrenii przyjęto na poziomie 0,73 na podstawie publikacji Aceituno 2020 (metaanaliza badań uwzględniających wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii).

Dyskontowanie

Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila na jednego pacjenta wyniesie

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila jednego pacjenta wyniesie 3 175,81 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej: NFZ i pacjenta i będzie niższy od kosztu terapii brekspiprazolem (o ok. 65,8%) i sertyndolem (o ok. 37,5% z perspektywy NFZ i o ok. 39% z perspektywy wspólnej) oraz wyższy (zakres: 149% – 4,2%) od kosztu stosowania pozostałych komparatorów (tj.: amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, lurazydonu, olanzapiny, rysperydonu, sulpirydu i zyprazydonu).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37 Wyniki analizy podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy)

Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
Z RSS						
Reagila (kariprazyna)				-	0,00	-
Amisulpryd	1 321,20		1 403,81		82,61	-82,61
Arypiprazol	1 248,47		1 309,81		61,34	-61,34
Brekspiprazol	6 293,19		6 293,19		0,00	0,00
Klozapina	461,43		642,73		181,30	-181,30
kwetiapina	922,85		1 262,48		339,63	-339,63
lurazydon	3 042,62		3 042,62		0,00	0,00
olanzapina	1 120,05		1 176,01		55,96	-55,96
rysperydon	565,30		777,11		211,81	-211,81
sertyndol	4 643,58		4 716,14		72,56	-72,56
sulpiryd	461,71		985,63		523,92	-523,92
zyprazydon	1 356,50		1 395,41		38,91	-38,91

Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
Bez RSS						
Reagila (kariprazyna)	3 175,81	-	3 175,81	-	0,00	-
amisulpryd	1 321,20	1 854,61	1 403,81	1 772,00	82,61	-82,61
arypiprazol	1 248,47	1 927,34	1 309,81	1 866,00	61,34	-61,34
brekspiprazol	6 293,19	-3 117,38	6 293,19	-3 117,38	0,00	0,00
klozapina	461,43	2 714,37	642,73	2 533,08	181,30	-181,30
kwetiapina	922,85	2 252,96	1 262,48	1 913,33	339,63	-339,63
lurazydon	3 042,62	133,18	3 042,62	133,18	0,00	0,00
olanzapina	1 120,05	2 055,76	1 176,01	1 999,80	55,96	-55,96
rysperydon	565,30	2 610,51	777,11	2 398,70	211,81	-211,81
sertyndol	4 643,58	-1467,77	4 716,14	-1 540,33	72,56	-72,56
sulpiryd	461,71	2 714,09	985,63	2 190,17	523,92	-523,92
zyprazydon	1 356,50	1 819,31	1 395,41	1 780,40	38,91	-38,91

RSS – instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) przy założeniu cen realnych leków na podstawie raportów refundacyjnych

W analizie podstawowej uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ, tym samym nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kwotach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane od płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w scenariuszu zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, koszt leku Reagila wynosi zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

Szczegóły oszacowań w wariancie z uwzględnieniem RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Analiza minimalizacji kosztów (CMA) przy założeniu cen realnych leków na podstawie raportów refundacyjnych

Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
Z RSS						
Reagila (kariprazyna)		-		-	0,00	-
Amisulpryd	1 354,75		1 403,81		49,06	-49,06
Arypiprazol	1 256,37		1 309,81		53,44	-53,44
brekspiprazol	6 293,19		6 293,19		0,00	0,00
klozapina	472,86		642,73		169,87	-169,87
kwetiapina	1 082,35		1 262,48		180,13	-180,13
lurazydon	3 042,60		3 042,62		0,03	-0,03
olanzapina	1 111,85		1 176,01		64,16	-64,16
rysperydon	603,06		777,11		174,05	-174,05
sertyndol	4 635,81		4 716,14		80,33	-80,33

Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
sulpiryd	612,38		985,63		373,25	-373,25
zyprazydon	1 359,02		1 395,41		36,39	-36,39

Analiza wyników zdrowotnych i kosztów

Zgodnie z analizą wnioskodawcy lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów (CUR) spośród wszystkich analizowanych komparatorów to klozapina (perspektywa NFZ i wspólna).

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 39 Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów (CUR) dla technologii opcjonalnych

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
amisulpryd	0,0006	0,001	0,009
arypiprazol	0,0006	0,203	0,012
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,415	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	0,000
olanzapina	0,0007	0,227	0,013
kwetiapina	0,0008	0,211	0,002
rysperydon	0,0013	0,343	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,270	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W przyjętym horyzoncie czasowym przy . W przypadku analizy z perspektywy wspólnej zakres CZN mieści się w zakresie .

Z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS, cena zbytu netto za opakowanie Reagila, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieści się w zakresie . Natomiast w perspektywie wspólnej CZN wynosi od

Wyniki analizy progowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40 Wyniki analizy progowej

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	Zmiana	CZN [PLN]	Zmiana
Z RSS				
amisulpryd				
arypiprazol				
brekspiprazol				
klozapina				
lurazydon				
olanzapina				
kwetiapina				

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	CZN [PLN]	Zmiana	CZN [PLN]	Zmiana
rysperydon				
sertyndol				
sulpiryd				
zyprazydon				
Bez RSS				
amisulpryd	73,97	-61,0%	79,08	-58,3%
arypiprazol	69,49	-63,4%	73,26	-61,4%
brekspiprazol	386,93	103,9%	386,93	103,9%
klozapina	23,51	-87,6%	33,76	-82,2%
lurazydon	181,37	-4,4%	181,37	-4,4%
olanzapina	61,90	-67,4%	65,21	-65,6%
kwetiapina	50,26	-73,5%	70,33	-62,9%
rysperydon	29,38	-84,5%	41,64	-78,1%
sertyndol	282,61	48,9%	287,19	51,3%
sulpiryd	23,53	-87,6%	53,96	-71,6%
zyprazydon	76,14	-59,9%	78,56	-58,6%

Z uwagi na fakt, iż nie przedłożono badania RCT dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, zachodzą okoliczności wynikające z **art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Cena zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiąca cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (klozapina), rozumianego jako najtańsza prezentacja produktu leczniczego, wynosi z perspektywy NFZ z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w wariancie z RSS oraz odpowiednio w wariancie bez RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

CMA:

- koszt komparatora – raport refundacyjny - średnia ważona liczbą sprzedanych DDD;
- dawkowanie – 1 tabletka / dzień[7];
- cena leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r.;

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS, w scenariuszu zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego koszt leku Reagila od kosztów stosowania brekspiprazolu, lurazydonu i sertyndolu oraz od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

W scenariuszu zakładającym dawkowanie na poziomie 1 tabletka / dzień, przy uwzględnieniu RSS, średni roczny koszt leku Reagila jest w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi od kosztu brekspiprazolu, lurazydonu, sertyndolu i zyprazydonu oraz od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

W scenariuszu zakładającym cenę leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. średni roczny koszt leku Reagila przy uwzględnieniu RSS jest w porównaniu do analizy podstawowej i i jest od kosztu brekspiprazolu, lurazydonu i sertyndolu oraz od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

[7] Za AE wnioskodawcy: *Z uwagi na szeroki zakres dopuszczalnego dawkowania poszczególnych leków, w analizie wrażliwości przyjęto zasadę traktowania pojedynczej tabletki w każdym z opakowań jako dawki dziennej leku odpowiedniej dla pacjenta (AWA Rxulti)*

Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych:

- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii (min.: 0,545 / max.: 0,86).

W przypadku analizy podstawowej oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości z wyjątkiem scenariusza zakładającego dawkowanie na poziomie 1 tabletka / dzień, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to klozapina – zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W przypadku scenariusza zakładającego dawkowanie na poziomie 1 tabletka / dzień, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to sulpiryd z perspektywy NFZ i klozapina z perspektywy wspólnej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w uzupełnieniu do analiz.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. 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	Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i stanowi rozszerzenie wskazania, które podlega refundacji od 1.11.2021 r. tj. leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd, zyprazydon. Dodatkowy komentarz rozdział 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W związku z tym, że wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania kariprazyny i komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca wskazuje również, że: *„Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii oraz w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów – wykazane istotne statystycznie przewagi były nieliczne i dotyczyły pojedynczych porównań. Co więcej - zależnie od badanego punktu końcowego, inny lek wykazywał korzystniejsze wyniki kliniczne. (…) kluczowy jest dobór leku przeciwpsychotycznego do indywidualnych potrzeb pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa leku. Wskazanie wyższości klinicznej wybranej technologii nie pozwala na uwzględnienie zmienności wewnątrz populacji pacjentów.”* Komentarz rozdz. 5.3.1.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	ND	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ponieważ horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano jedynie bazę MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.04.2024 r.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Podano informację, że uwzględniono badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności. Przyjęto efekt zdrowotny równy 0,73, tj. średnią pochodzącą z metaanalizy Aceituno 2020. Komentarz rozdz. 5.3.1.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

- *Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kariprazyną (Reagila) w porównaniu do terapii pozostałymi, refundowanymi, doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.*

Komentarz analityków Agencji:

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię lekiem Reagila względem komparatorów przyjęto, że kariprazyna charakteryzuje się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, tym samym wnioskodawca jako technikę analityczną obrał analizę minimalizacji kosztów. Każdy z analizowanych leków przeciwpsychotycznych charakteryzuje się innym profilem działania i działań niepożądanych. W kanadyjskiej rekomendacji refundacyjnej dla leku Vraylar CADTH 2024 przedstawiono porównanie kariprazyny z arypiprazolem, asenapiną, brekspiprazolem, lurazydonem, olanzapiną, paliperydonem, kwetiapiną, rysperydonem i zyprazydonem. Jako technikę analityczną obrano analizę kosztów użyteczności (CUA). Komitet CADTH wskazał jednak na liczne ograniczenia analizy ekonomicznej m.in. brak badań *head-do head* kariprazyny z obranymi komparatorami.

Zgodnie z wynikami badania pierwotnego Durgam 2014 w grupie pacjentów stosujących kariprazynę (4,5 mg/d) odnotowano IS mniejszą redukcję wyniku skali PANSS oraz IS większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do rysperydonu. Ponadto w grupie KAR 1,5 mg/d w porównaniu z RYS obserwowano IS mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują, że brak jest IS różnic pomiędzy grupami KAR i komparatorów - wykazano jedynie istotną statystycznie wyższość KAR nad BRE w ocenie funkcjonowania (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR). Wykazano natomiast IS różnice na korzyść kariprazyny w zakresie: mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu do KWE, SER, OLA i KLO.

Z uwagi na powyższe wyniki CMA należy interpretować z dużą ostrożnością. Jednocześnie wnioskodawca przedstawił zestawienie CUR. Zasadnym jednak wydaje się przeprowadzenie analizy CUA jako analizy wrażliwości. Przyjęcie analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej wydaje się być odpowiednim podejściem pod względem założeń porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych substancji. KAR i obrane komparatory nie charakteryzują się taką samą skutecznością i bezpieczeństwem bez względu na oceniany punkt końcowy, można jednak na podstawie analizy klinicznej, założyć, że nie jest możliwe wykazanie wyższości interwencji lub komparatorów.

- *W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę*

wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano efektów, ani kosztów.

- *Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem jest niewielki.*

Komentarz analityków:

W analizie podstawowej uwzględniono jedynie koszty różnicujące, nie uwzględniono dodatkowych kosztów np.: związanych rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych założeń dotyczących przyjęcia dodatkowych kosztów.

- *W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, przyjęto efekt zdrowotny równy 0,73, tj. średnią pochodzącą z metaanalizy (Aceituno 2020), uwzględniającej 11 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych ze schizofrenią.*

Komentarz analityków Agencji:

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności tj.: wartość najniższą i najwyższą raportowaną w badaniach zidentyfikowanych w ramach przeglądu, tj. 0,545 (Helter 2022) i 0,86 (Briggs 2008). Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to klozapina (CUR klozapiny przy przyjęciu użyteczności 0,545 wynosi 0,0012 oraz 0,309 przy przyjęciu użyteczności 0,86). Przy przyjęciu wartości użyteczności 0,73 CUR klozapiny wynosi: 0,0016.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy ekonomicznej nie rozważono możliwości stosowania analizowanych leków w terapii skojarzonej, w tym np. w skojarzeniu z klozapiną. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wskazuje, że nie zidentyfikowano badań, w których oceniano stosowanie kariprazyny w skojarzeniu z innymi lekami. W kanadyjskiej rekomendacji refundacyjnej dla kariprazyny (produkt leczniczy Vraylar) CADTH 2024 wskazano, że lek Vraylar nie powinien być refundowany (ang. should not be reimbursed) do stosowania w połączeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz nie powinien być refundowany do stosowania u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie lub stosowany jako terapia uzupełniająca do klozapiny. Ekspertka ankietowana przez AOTMiT, prof. dr hab. n. med. Dominika Dudek, Kierownik Katedry Psychiatrii UJ wskazała, że: *„Standardem leczenia jest monoterapia, jednak u części pacjentów politerapia przeciwpsychotyczna jest wskazana – poprawa skuteczności, poszerzanie profilu receptorowego i klinicznego, możliwość redukcji dawki drugiego leku, a zatem poprawa skuteczności (np. przy połączeniu z klozapiną w grupie „trudnych", lekoopornych pacjentów."*
- W analizie założono procentowy udział poszczególnych prezentacji leku: [redacted] W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości dotyczących procentowego udziału opakowań.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy):

- *Wyniki analizy klinicznej wskazują, że dodane w ostatnich latach do listy refundacyjnej lurazydon i brekspiprazol, podobnie jak kariprazyna, charakteryzują się bardziej łagodnym od pozostałych komparatorów profilem skutków ubocznych oraz najbardziej zbliżonymi wynikami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie kariprazyny wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami w porównaniu do lurazydonu i brekspiprazolu zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, (…).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

W analizie podstawowej uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ, tym samym nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kosztach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane od płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy przy przyjęciu RSS, w scenariuszu zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, koszt leku Reagila Różnica procentowa miedzy wynikami analizy podstawowej, a wynikami z uwzględnieniem cen z raportu refundacyjnego mieszczą się w zakresie od Szczegółowe wyniki omawianego wariantu przedstawiono w rozdz. 5.2.1 niniejszej AWA.

Warianty AW przy pozostałych zmienianych parametrach również nie uwzględniają cen realnych. Należy zaznaczyć, że od 2023 r. leki przeciwpsychotyczne podlegają refundacji także w ramach katalogu D2 (tym samym są wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.). Z uwagi na wyższy koszt ponoszony przez płatnika (NFZ) koszt roczny części komparatorów obliczony na podstawie raportu refundacyjnego jest wyższy, niż obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca celem dokonania walidacji konwergencji modelu porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania: Aigbogun 2018, Kearns 2021 i CADTH 2022.

Szczegółowe wyniki walidacji konwergencji znajdują się w rozdz. 8.7.2 AE wnioskodawcy.

Aigbogun 2018

W ramach oceny Aigbogun 2018 porównano koszty leczenia schizofrenii u wyjściowo stabilnych dorosłych pacjentów leczonych kariprazyną, brekspiprazolem oraz lurazydonem w Stanach Zjednoczonych i analizowano wpływ na redukcję liczby nawrotów i hospitalizacji. Przeprowadzono analizę efektywności kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Wykorzystano model analizy decyzyjnej utworzony w Microsoft Excel, w którym analizowano wyniki dla hipotetycznej kohorty dorosłych, stabilnych pacjentów (1000 osób) cierpiących na schizofrenię, którzy rozpoczynają leczenie karliprazyną (KAR), brekspiprazolem (BRE) lub lurazydon (LUR).

Dane dotyczące skuteczności pozyskano z badań klinicznych długoterminowych, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa z badań krótkoterminowych. W ramach analizy uwzględniono koszty z 2016 r. dot.: zakupu leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia związanego z nawrotami i monitorowaniem pacjentów. Efektywność kosztową obliczono dla pierwszorzędowych punktów końcowych (z uwzględnieniem uniknięcia nawrotu oraz hospitalizacji), a także drugorzędowego punktu końcowego – kosztu za QALY. Analiza wskazywała na wyższość brekspiprazolu (uniknięcie nawrotów 0,637, uniknięcie hospitalizacji 0,719, QALY 0,707) nad kariprazyną (uniknięcie nawrotów 0,590, uniknięcie hospitalizacji 0,683, QALY 0,683) i lurazydonem (uniknięcie nawrotów 0,400, uniknięcie hospitalizacji 0,536, QALY 0,623) pod względem każdego z analizowanych parametrów. Roczne koszty opieki zdrowotnej w przeliczeniu na pacjenta były najniższe w przypadku brekspiprazolu (20 510 USD), a następnie kariprazyny (22 282 USD) i lurazydonu (25 510 USD). Należy podkreślić, że dane z tej publikacji pochodzą z 2018 r.

Kearns 2021

Celem analizy była ocena kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała w związku ze stosowaniem wybranych leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii i schorzeniach pokrewnych. Analizie poddano 10 leków m.in.: arypiprazol, brekspiprazol, kariprazynę, lurazydon, olanzapinę, kwetiapinę, rysperdon i zyprazydon oraz dwie populacje chorych: dorosłych cierpiących na schizofrenię: rozpoczynających leczenie w fazie ostrej lub podtrzymującej. Wykorzystano model Markowa, a analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dane kosztowe z Włoch, Francji, Słowenii, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Natomiast w ramach kosztów uwzględniono koszty leków, koszty związane z nawrotami, przerwaniem leczenia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała.

W przypadku rozpoczynania terapii w fazie ostrej w każdym z analizowanych państw najniższe koszty odnotowano dla lurazydonu, natomiast dla fazy podtrzymującej, najmniejsze koszty odnotowano dla zyprazydonu. Najdroższe było zastosowanie olanzapiny w obu fazach leczenia w każdym z państw (z wyjątkiem rozpoczynania leczenia w fazie podtrzymującej w Słowenii, gdzie najwyższe koszty wiązały się ze stosowaniem arypiprazolu).

CADTH 2022

W analizie porównano roczne koszty leczenia 1 pacjenta kariprazyną i komparatorami (arypiprazol, brekspiprazol, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon i zyprazydon) dostępnych w Kanadzie. Zgodnie z wynikami analiz CADTH 2022 kariprazyna była droższa od wszystkich komparatorów z wyjątkiem lurazydonu.

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42 Roczne koszty kariprazyny i komparatorów, analiza CADTH 2022

Substancja czynna	Koszt roczny [CAD]	Różnica kosztów [CAD]
Kariprazyna	1 789	
Arypiprazol	393 – 463	-1 396 (-78%) do -1 3325 (-74%)
Brekspiprazol	1 278	-511 (-29%)
Lurazydon	1 789 – 3 577	0 (0%) do 1 789 (100%)
Olanzapina	129 – 517	-1 659 (-93%) do -1 271 (-71%)
Kwetiapina	141 – 282	-1 648 (-92%) do -1 507 (-84%)
Rysperydon	349 – 324	-1 439 (-80%) do -1 264 (-71%)
Zyprazydon	1 152	-635 (-35%)

CAD – dolar kanadyjski

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy podstawowej.

Obliczenia przy założeniu [redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 43 Obliczenia [redacted]

Substancja czynna	Koszt PLN/doba	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)	
		Koszt PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszt PLN/rok	Różnica, PLN/rok
Kariprazyna	[redacted]	[redacted]	**0,00**	[redacted]	**0,00**
Amisulpryd	3,71	1 354,75	[redacted]	1 403,81	[redacted]
Arypiprazol	3,44	1 256,37	[redacted]	1 309,81	[redacted]
Brekspiprazol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Klozapina	1,30	472,86	[redacted]	642,73	[redacted]
Lurazydon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Olanzapina	3,05	1 111,85	[redacted]	1 176,01	[redacted]
Kwetiapina	2,97	1 082,35	[redacted]	1 262,48	[redacted]
Rysperydon	1,65	603,06	[redacted]	777,11	[redacted]
Sertyndol	12,70	4 635,81	[redacted]	4 716,14	[redacted]
Sulpiryd	1,68	612,38	[redacted]	985,63	[redacted]
Zyprazydon	3,72	1 359,02	[redacted]	1 395,41	[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, arypiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila na jednego pacjenta [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila jednego pacjenta wyniesie 3 175,81 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej: NFZ i pacjenta i będzie niższy od kosztu terapii brekspiprazolem (o ok. 65,8% [redacted]) i sertyndolem (o ok. 37,5% [redacted]) oraz wyższy (zakres: 149% – 4,2%) od kosztu stosowania pozostałych komparatorów (tj.: amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, lurazydonu, olanzapiny, rysperydonu, sulpirydu i zyprazydonu).

W analizie podstawowej uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ, tym samym nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kwotach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane od płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w scenariuszu z uwzględnieniem RSS, zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, koszt leku Reagila wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej, tj. [redacted] od kosztu terapii [redacted] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Należy zaznaczyć, że od 2023 r. leki przeciwpsychotyczne podlegają refundacji w ramach katalogu D2 (tym samym są wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.). Z uwagi na wyższy koszt ponoszony przez płatnika (NFZ) koszt roczny części komparatorów obliczony na podstawie raportu refundacyjnego jest wyższy, niż obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak prawidłowo zaprojektowanych RCT dowodzących wyższości w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kariprazyną w porównaniu do terapii refundowanymi, doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Wnioskodawca podkreśla, że wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania kariprazyny i komparatorów. Z tego względu wnioskodawca argumentuje przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

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

Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2025-2026).

Kluczowe założenia

W ocenie wpływu na budżet płatnika zestawiono skutki finansowe wynikające z braku refundacji preparatów Reagila w obecnym wskazaniu z sytuacją, w której Reagila byłaby refundowana.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono leczenie chorych za pomocą obecnie refundowanych w leczeniu schizofrenii leków przeciwpsychotycznych II generacji tj. amisulprydu, arypiprazolu, brekspiprazolu, klozapiny, lurazydonu, olanzapiy, kwetiapiny, rysperydonu, sertyndolu, sulpirydu i zyprazydonu oraz brak refundacji preparatów Reagila we wnioskowanym wskazaniu.

Scenariusz nowy

W nowym scenariuszu założono, że kariprazyna (Reagila) przejmie część rynku leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii.

Wariant analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym).

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla każdego analizowanego wariantu. Scenariusze zmiennych testowanych uwzględniały udział w rynku komparatorów, koszt komparatora, dawkowanie, alternatywny udział kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu oraz ceny leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1.01.2025 r.

Instrument podziału ryzyka

Wnioskowana cena zbytu netto dla trzech prezentacji leku Reagila wynosi . Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka w postaci

Grupa limitowa

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego leku Reagila w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Lek Reagila jest obecnie refundowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

W ramach aktualnie toczącego się postępowania refundacyjnego wnioskowane jest rozszerzenie powyższego wskazania.

Populacja

Do oszacowania liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane statystyczne z E-ZDROWIE 2021, IZWOZ 2019, publikacje Fulone 2021, Gotgay 2011, MP 2014, raport refundacyjny lurazydonu z I (wrzesień 2020 – sierpień 2021) i II (wrzesień 2021 – sierpień 2022) roku jego refundacji.

W pierwszym etapie, liczbę pacjentów z farmakologicznie leczoną schizofrenią wyznaczono na podstawie danych statystycznych NFZ uwzględniających liczbę udzielonych świadczeń i sprzedanych leków, liczbę chorych leczonych w ramach wskazań ICD-10: F20 (schizofrenia), F21 (zaburzenia schizotypowe) i F25 (zaburzenia schizoafektywne). Dostępne dane za lata 2014-2019 zostały ekstrapolowane liniowo.

Następnie na podstawie odsetka chorych w poszczególnych grupach wiekowych, którym w roku 2016 wydano przynajmniej 1 zaświadczenie lekarskie z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej schizofrenią, przedstawiono strukturę wiekową populacji chorych ze schizofrenią w Polsce (dane z IZWOZ 2019). Uwzględniając, że schizofrenia ujawnia się pomiędzy 20. a 30. rokiem życia (Gotgay 2011, MP 2014) przyjęto, że do grupy pacjentów leczonych powyżej 10 lat należą pacjenci w wieku 40+ lat, którzy zgodnie ze strukturą wiekową stanowią 38,70%. Dla pozostałych grup wiekowych przyjęto proporcjonalne rozłożenie reszty pacjentów (61,30% pozostałych pacjentów ze schizofrenią rozdzielono równomiernie pomiędzy 10 grup wiekowych). Następnie grupom wiekowym przypisano odpowiednie odsetki pacjentów, którzy nie zmienili leku w zależności od czasu od rozpoczęcia leczenia (Fulone 2021). Odsetki te zostały odjęte od ekstrapolowanej liniowo liczebności chorych z farmakologicznie leczoną schizofrenią.

W kolejnym kroku oszacowano odsetek chorych leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, przyjęty na podstawie danych statystycznych E-ZDROWIE 2021, który dla roku 2019 wynosił 74,5%. Udziały w rynku dla kariprazyny oszacowano na podstawie danych sprzedażowych lurazydonu, stosowanego w tym samym wskazaniu co wnioskowane. W analizie uwzględniono dwa pierwsze lata po objęciu lurazydonu refundacją (oszacowano udział lurazydonu na 2,76% w I roku i 5,60% w II roku refundacji). Przejmowanie rynku poszczególnych leków przez kariprazynę przyjęto proporcjonalnie do ich udziału w rynku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów spełniających kwalifikujących się do refundowanej terapii wyniesie odpowiednio 2 408 w I oraz 4 828 w II roku refundacji.

Etapy szacowania populacji docelowej zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 44. Etapy szacowania liczebności populacji docelowej.

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Etap oszacowań</th><th colspan="5">Liczebność/odsetek</th><th rowspan="2">Źródło</th></tr>
<tr><th colspan="3">I rok (2025)</th><th>II rok (2026)</th></tr>
<tr><td>A</td><td>Liczba pacjentów ze schizofrenią leczonych farmakologicznie</td><td colspan="3">137 509</td><td>136 059</td><td>Ekstrapolacja liniowa danych o udzielonych świadczeniach i sprzedanych lekach we wskazaniach ICD-10: F20, F21 i F25, pochodzących ze statystyk E-ZDROWIE 2021</td></tr>
<tr><td>B</td><td>Struktura wiekowa pacjentów z podziałem na lata od diagnozy i przyjętymi odsetkami pacjentów, którzy nie zmienili leku w zależności od czasu od rozpoczęcia leczenia</td><td colspan="3"><table><tr><th>Grupa wiekowa</th><th>Czas od diagnozy</th><th>Odsetek</th><th>Brak zmiany leku</th></tr><tr><td>B1</td><td>0-1</td><td>6,13%</td><td>85%</td></tr><tr><td>B2</td><td>1-2</td><td>6,13%</td><td>50%</td></tr><tr><td>B3</td><td>2-3</td><td>6,13%</td><td>30%</td></tr><tr><td>B4</td><td>3-4</td><td>6,13%</td><td>25%</td></tr><tr><td>B5</td><td>4-5</td><td>6,13%</td><td>20%</td></tr><tr><td>B6</td><td>5-6</td><td>6,13%</td><td>15%</td></tr></table></td><td></td><td>Gotgay 2011, MP 2014, IZWOZ 2019, Fulone 2021</td></tr>
</table>

			B7	6-7	**6,13%**	**10%**		
			B8	7-8	**6,13%**	**5%**		
			B9	8-9	**6,13%**	**3%**		
			B10	9-10	**6,13%**	**1%**		
			B11	10+	**38,70%**	**0%**		
C	Liczba pacjentów, którzy zmienili lek przynajmniej raz	116 941				115 709		A-((A*B1)+…+(A*B11*)
D	Odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne II generacji	74,5%						E-ZDROWIE 2021
E	Liczba pacjentów, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji	87 158				86 239		C*D
F	Odsetek pacjentów leczonych kariprazyną we wnioskowanym wskazaniu– udziały w rynku	2,76%				5,60%		Raport refundacyjny lurazydonu (na podstawie liczby sprzedanych dawek dobowych)[8]
G	Liczba pacjentów leczonych kariprazyną we wnioskowanym wskazaniu	2 408				4 828		E*F

W ramach istniejącego scenariusza uwzględniono stosowanie refundowanych leków przeciwpsychotycznych II generacji (amisulpryd, arypiprazol, klozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd oraz zyprazydon). Udział w rynku dla każdego z leków przyjęto na podstawie liczby pacjentów, u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniami F20, F21 i F25 i którym w tym samym roku zrefundowano dany lek (E-ZDROWIE 2021). Dla lurazydonu do oszacowania jego udziału w rynku przyjęto dane z raportu refundacyjnego za 2023 rok (8,04% w I roku i 8,13% w II roku), natomiast dla brekspiprazolu refundowanego od 1 kwietnia 2023 roku przyjęto takie same założenia, jak dla kariprazyny (2,76% w I roku i 5,60% w II roku).
Następnie, aby obliczyć udziały w rynku w I i II roku refundacji poszczególnych leków, od całkowitego rynku odjęto udziały brekspiprazolu oraz lurazydonu. Skorygowane udziały każdego z pozostałych leków obliczono proporcjonalnie do ich udziału w rynku z danych z 2019 roku (E-ZDROWIE).

Szczegółowe informacje dotyczące udziału leków w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45 Udział w rynku poszczególnych leków w scenariuszu istniejącym i nowym.

Udział w rynku	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kariprazyna	**0,00%**	**0,00%**	**2,76%**	**5,60%**
Amisulpryd	6,68%	6,46%	6,49%	6,10%
Arypiprazol	14,57%	14,09%	14,17%	13,30%
brekspiprazol	2,76%	5,60%	2,69%	5,28%
Klozapina	8,16%	7,90%	7,94%	7,45%
Lurazydon	8,04%	8,13%	7,82%	7,67%
Olanzapina	31,54%	30,51%	30,67%	28,80%
Kwetiapina	11,58%	11,20%	11,26%	10,57%
Rysperydon	14,18%	13,72%	13,79%	12,95%
Sertyndol	0,14%	0,14%	0,14%	0,13%
Sulpiryd	1,90%	1,84%	1,85%	1,74%
Zyprazydon	0,43%	0,42%	0,42%	0,40%

[8] przyjmując założenie, że jedna tabletka odpowiada jednej dziennej dawce leku dla danego pacjenta

Udział w rynku dla trzech prezentacji leku Reagila oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD leku w aktualnym wskazaniu refundacyjnym (od listopada 2023 do lipca 2024 r.) - wyniosły one odpowiednio 15%, 48% oraz 37%.

Dawkowanie

W celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. defined daily dose) według WHO (WHO 2024).

Koszty

Uwzględniono koszty bezpośrednie, tj. koszty zakupu leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych scenariuszy i są porównywalne. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem – ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami uznano za pomijalnie małe.

Koszty leków

W analizie uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych, bazując na Obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia z dn. 18.09.2024 r. Średni koszt dzienny substancji oszacowano uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań z raportu refundacyjnego za okres od listopada 2023 do lipca 2024 r. Liczbę sprzedanych opakowań przeliczono na DDD (dobowe dawki) i skorygowano o udział rynkowy poszczególnych produktów.

Średni dzienny koszt terapii kariprazyną i pozostałych substancji czynnych przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWB (Tabela 36).

Inne założenia

Przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni oraz upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę scenariuszy skrajnych (min i max). Jako scenariusz minimalny przyjęto liczbę pacjentów z diagnozą „schizofrenia” w 2021 r. zgodnie z raportem Zdrowie i ochrona zdrowia w 2022 (GUS 2023). W wariancie maksymalnym przyjęto liczbę pacjentów z 2019 roku na podstawie E-ZDROWIE 2021.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Reagila w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi 2 408 pacjentów w I roku oraz 4 828 pacjentów w II roku refundacji.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	87 158 (83 698 – 91 889)	86 239 (83 698 – 91 889)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5 971 – 6 166	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	2 408 (2 312 – 2 539)	4 828 (4 686 – 5 144)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila w populacji wnioskowanej spowoduje [redacted] **zł w 1. i 2. roku**

refundacji (wariant z RSS) oraz o ok. 4,5 mln i 8,4 mln w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Reagila	0	0	0	0
Koszty pozostałe*	112 251 385	124 226 86	112 251 385	124 226 863
Koszty sumaryczne	112 251 385	124 226 863	112 251 385	124 226 863
Scenariusz nowy				
Koszty Reagila	7 646 787	15 332 485		
Koszty pozostałe*	109 150 326	117 272 298	109 150 326	117 272 299
Koszty sumaryczne	116 797 113	132 604 783		
Koszty inkrementalne				
Koszty Reagila	7 646 787	15 332 485		
Koszty pozostałe*	-3 103 059	- 6 954 564	-3 112627	-6 954 564
Koszty sumaryczne	**4 545 728**	**8 377 921**		

***** koszty pozostałe obejmują obciążenia budżetowe związane ze stosowaniem innych leków przeciwpsychotycznych II generacji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Reagila w populacji wnioskowanej nastąpi wydatków z perspektywy wspólnej (wariant prawdopodobny) **o ok. zł w 1. i 2. roku refundacji (wariant z RSS)** oraz o ok. 4,2 mln i 7,8 mln odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji (wariant bez RSS).

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Reagila	0		0	0
Koszty pozostałe*	123 279 419	134 781 269	123 279 419	134 781 269
Koszty sumaryczne	123 279 419	134 781 269	123 279 419	134 781 269
Scenariusz nowy				
Koszty Reagila	7 646 787	15 332 485		
Koszty pozostałe*	117 873 700	127 235 840	119 873 700	127 235 840
Koszty sumaryczne	127 520 487	142 568 325		
Koszty inkrementalne				
Koszty Reagila	7 646 787	15 332 485		
Koszty pozostałe*	-3 405 719	-7 545 429	-3 405 719	-7 545 429
Koszty sumaryczne	**4 241 068**	**7 787 056**		

***** koszty pozostałe obejmują obciążenia budżetowe związane ze stosowaniem innych leków przeciwpsychotycznych II generacji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Reagila w populacji wnioskowanej nastąpi spadek wydatków z perspektywy pacjenta (wariant prawdopodobny) **o ok. 0,3 mln i 0,6 mln zł w 1. i 2. roku refundacji (**

Szczegółowe wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta przedstawione zostały w rozdz. 4.4 AWB wnioskodawcy i uzupełnieniach.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	**?**	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono kompilując dane z różnych źródeł, w tym m.in. dane z E-ZDROWIE 2021, GUS 2023, Fulone 2021, IZWOZ 2019, raportu refundacyjnego, opierając się częściowo na danych epidemiologicznych. Należy jednak wskazać, że wielkość populacji oszacowana w AWB wnioskodawcy jest zbliżona do oszacowań wskazanych przez eksperta ankietowanego przez Agencję. Według prof. dr hab. n. med. Dominiki Dudek, liczba dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji wynosi ok. 85 tys. osób, a około 5% stosowałoby oceniany lek po objęciu go refundacją. Liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku wg AWB wnioskodawcy wynosi ok. 87 tys. i 86 tys. odpowiednio w I i II roku refundacji, z czego odpowiednio ok. 2,4 tys. i 4,8 tys. stanowią pacjenci, którzy stosowaliby lek Reagila we wnioskowanym wskazaniu.
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?	**?**	Wnioskodawca w ramach scenariusza podstawowego założył udział kariprazyny w rynku leków przeciwpsychotycznych II generacji na poziomie 2,76% i 5,60% odpowiednio w 1. i 2. roku refundacji, uznając to za podejście konserwatywne. Udział kariprazyny w rynku przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe lurazydonu (zgodnie z DDD) refundowanego w tym samym wskazaniu co wnioskowane w jego pierwszym i drugim roku od wdrożenia refundacji. Natomiast, w ramach analizy wrażliwości przetestowano również udział kariprazyny na poziomie 3,10% i 6,0% (udział lurazydonu wyznaczony na podstawie dawkowania 1 tabletka/dzień) oraz 1,48% i 3,0% (na podstawie danych sprzedażowych brekspiprazolu) odpowiednio w I i II roku refundacji.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd, zyprazydon. Komentarz do przyjętych komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	Ze względu na brak możliwości identyfikacji pełnych i jednoznacznych danych z NFZ, nie jest możliwe, aby ocenić spójność twierdzeń i założeń dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku z udostępnionymi przez NFZ informacjami.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK/NIE**	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Przeprowadzano analizę scenariuszy skrajnych i deterministyczną analizę wrażliwości. Scenariusze zmiennych testowanych uwzględniały udział w rynku komparatorów, koszt komparatora, dawkowanie, udział w rynku kariprazyny na podstawie udziału brekspiprazolu oraz wzrostu marży od 1.01.2025 r.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB wnioskodawcy i uzupełnienia):

- *(…) przyjęto, że do grupy pacjentów leczonych 10+ lat przynależą pacjenci w wieku 40+ lat, którzy zgodnie ze strukturą wiekową zaprezentowaną w tabeli powyżej stanowią 38,70% chorych ze schizofrenią (IZWOZ 2019). Dla pozostałych grup czasu od rozpoczęcia leczenia przyjęto proporcjonalne rozłożenie reszty pacjentów, a więc 61,30% pozostałych pacjentów ze schizofrenią rozdzielono pomiędzy 10 grup wiekowych.*

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie ze strukturą wiekową chorych ze schizofrenią na podstawie danych IZWOZ 2019 przedstawioną w AE wnioskodawcy odsetki chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych różnią się, np. chorych w wieku 30- 39 jest 2 x więcej niż chorych w wieku 20-29 i prawie 60 x więcej niż w wieku poniżej 19 r.ż. Tym samym, przyjęcie równomiernego rozłożenia dla tych grup może nie odzwierciedlać rzeczywistej struktury populacji chorych.

- *Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie liczby chorych z rozpoznaniem schizofrenii stosujących leki przeciwpsychotyczne (ekstrapolacja liniowa danych z portalu E-ZDROWIE 2021 za okres 2014-2019 w analizie podstawowej, dane z raportu GUS 2023 w wariancie minimalnym i dane E- ZDROWIE 2021 za 2019 r. w scenariuszu maksymalnym). W kolejnym kroku uwzględniono odsetek pacjentów, którzy zmienili lek przynajmniej raz w czasie trwania terapii (Fulone 2021, IZWOZ 2019) oraz odsetek pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (E-ZDROWIE 2021). Następnie przyjęto, że Reagila® przejmie 2,76% i 5,60% rynku obecnie refundowanych leków przeciwpsychotycznych II generacji odpowiednio w I i II roku refundacji, na podstawie liczby sprzedanych DDD lurazydonu w jego I i II roku refundacji*. (…)

Komentarz analityków Agencji:

Oszacowania przedstawione przez ekspertkę, prof. dr hab. n. med. Dominikę Dudek są zgodne z oszacowaniami populacji wnioskodawcy. Ekspertka wskazała, że około 5% populacji objętej wnioskowanym wskazaniem, tj. 4 250 chorych będzie stosować kariprazynę po wdrożeniu jej do refundacji.

W AWB Reagila z 2020 r. wnioskodawca z oszacowaniami uzyskanymi od eksperta. W obecnej AWB

liczba pacjentów ze schizofrenią leczonych farmakologicznie oszacowana przez wnioskodawcę wyniosła odpowiednio 137 509 i 136 059 pacjentów w dwóch kolejnych latach leczenia.

- *Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem tylko bezpośrednich kosztów medycznych – kosztów zakupu leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono również kosztów niemedycznych i pośrednich, ponieważ ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.*
- W badaniu Durgam z 2015 roku, które porównywało kariprazynę z arypiprazolem (ARY), w większości punktów końcowych nie wykazano IS różnic między KAR a ARY. Wyjątkiem były nudności i dyskomfort w jamie brzusznej, które występowały IS rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu z ARY, oraz akatyzja, która występowała IS częściej w grupie KAR 6 mg/d. W grupie stosującej KAR 6 mg/d zaobserwowano także IS większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu z grupą ARY.*Ponadto, przyjęto założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. (…)*

Komentarz analityków Agencji:

Analiza opiera się na założeniu pełnego przestrzegania zaleceń lekarskich bez uwzględnienia zmian terapii, co może nie odzwierciedlać rzeczywistości klinicznej. Literatura wskazuje, że 50% pacjentów zmienia lek w drugim roku trwania terapii (Fulone 2021). Ponadto szkocka rekomendacja (SMC 2019, Tabela 54) przedstawiająca analizę wpływu na budżet zakładała, że rocznie z terapii rezygnuje 32,5% pacjentów. Ujęcie tego czynnika pozwoliłoby lepiej oszacować wielkość rynku i koszty refundacji.

- *W analizie podstawowej uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant uwzględniający koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie raportu refundacyjnego za okres listopad 2023 - marzec 2024 r.*

Komentarz analityków Agencji:

W analizie podstawowej uwzględniono koszty substancji czynnych zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

Wyniki wariantu SA 2 uwzględniającego ceny na podstawie raportu refundacyjnego wskazują na wzrost wydatków inkrementalnych o ok [redacted] i [redacted] w I i II roku refundacji (z RSS) i o ok. 4,47 mln i 8,25 w I i II roku analizy (bez RSS). Wartości te są niższe w porównaniu do wyników analizy podstawowej, w której dodatkowe koszty wyniosły około [redacted] zł i [redacted] zł w I i II roku refundacji (z RSS) oraz 4,5 mln zł i 8,4 mln zł w I i II roku analizy (bez RSS).

Należy zaznaczyć, że od 2023 r. leki przeciwpsychotyczne podlegają refundacji w ramach katalogu D2 (tym samym są wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.). Z uwagi na wyższy koszt ponoszony przez płatnika (NFZ) koszt roczny obliczony na podstawie raportu refundacyjnego jest wyższy, niż obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

- *Przyjęcie odsetka chorych aktualnie leczonych kariprazyną, którzy spełniają kryteria dla wnioskowanego wskazania spowodowałoby zmniejszenie populacji docelowej i obniżenie dodatkowych wydatków, co zaadresowano np. w ramach scenariusza minimalnego. Brak uwzględnienia odsetka chorych aktualnie leczonych kariprazyną, którzy kwalifikowaliby się do leczenia po wprowadzeniu refundacji we wnioskowanym wskazaniu jest zatem założeniem konserwatywnym analizy.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiona przez wnioskodawcę deterministyczna analiza wrażliwości uwzględniała alternatywne wartości w zakresie:

- SA 1 – udziały komparatorów liczone na podstawie skorygowanych danych sprzedażowych, dotyczących liczby sprzedanych DDD leków przeciwpsychotycznych II generacji w okresie listopad 2023 - marzec 2024 r.
- SA 2 – koszty komparatorów na podstawie wartości refundacji i liczby sprzedanych DDD (zgodnie z raportem refundacyjnym listopad 2023 – lipiec 2024 r.).

- SA 3 – dawkowanie z uwzględnieniem schematu 1 tabletka/dzień. Udział w rynku kariprazyny przyjęto na 3,1% i 6,0% w I i II roku refundacji (na podstawie liczby sprzedanych tabletek lurazydonu); średni dzienny koszt leku Reagila wyniósł [redacted] PLN w wariancie z RSS i 8,44 PLN w wariancie bez RSS.
- *SA 4 – udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu* (zgodnie z raportem refundacyjnym z 2024 roku) oszacowano odpowiednio na 1,48% i 3,0% w I i II roku refundacji (zgodnie z DDD).
- *SA 5 – ceny leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r.*

Wyniki analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wskazują, że wprowadzenie wariantu minimalnego spowoduje zmniejszenie wydatków inkrementalnych w porównaniu do wariantu podstawowego o 7% i 8,2% odpowiednio w I i II roku analizy, przyjęcie wariantu maksymalnego spowoduje wzrost wydatków o 9,5% w pierwszym roku i 18,2% w drugim roku refundacji.

Największy wpływ na budżet będzie miało wprowadzenie wariantu SA 3 (dawkowanie 1 tabletka/dzień) powodując wzrost wydatków inkrementalnych względem wariantu prawdopodobnego o odpowiednio 54,7% i 93,6% w I i II roku analizy (wariant z RSS). Przyjęcie wariantu SA 4 (udział kariprazyny w rynku określony na podstawie udziału brekspiprazolu) spowoduje obniżenie wydatków względem analizy podstawowej o odpowiednio 37,6% i 18,2% w I i II roku analizy.

Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 4.2.1 oraz 4.3.1 AWB wnioskodawcy i uzupełnieniach.

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla analiz wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ.

Wariant	Perspektywa NFZ bez RSS				Perspektywa NFZ z RSS			
	I rok	Zmiana*	II rok	Zmiana*	I rok	Zmiana*	II rok	Zmiana*
BC	4 545 728	-	8 377 921	-	[redacted]	-	[redacted]	-
MIN	4 335 338	-4,6%	8 064 793	-3,7%	[redacted]	-7,0%	[redacted]	-8,2%
MAX	4 833 410	6,3%	9 074 110	8,3%	[redacted]	9,5%	[redacted]	18,2%
SA 1	4 703 185	3,5%	8 716 385	4,0%	[redacted]	15,8%	[redacted]	26,7%
SA 2	4 477 271	-1,5%	8 245 153	-1,6%	[redacted]	-6,9%	[redacted]	-10,5%
SA 3	5 409 969	19,0%	9 836 435	17,4%	[redacted]	**54,7%**	[redacted]	**93,6%**
SA 4	2 523 140	-44,5%	4 845 355	-42,2%	[redacted]	**-37,6%**	[redacted]	**-18,2%**
SA 5	4 549 251	0,1%	8 384 659	0,1%	[redacted]	0,4%	[redacted]	0,5%

*****zmiana vs BC, BC - wariant prawdopodobny

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego + pacjenta) z uwzględnieniem RSS wykazały, że wprowadzenie wariantu minimalnego spowoduje zmniejszenie wydatków inkrementalnych w porównaniu do wariantu podstawowego o 6,1% i 6,4% odpowiednio w I i II roku analizy, przyjęcie wariantu maksymalnego spowoduje wzrost wydatków o 8,4% w pierwszym roku i 14,3% w drugim roku refundacji.

Przyjęcie wariantu SA3, spowoduje wzrost wydatków o 96,1% i 221,4% w I i II roku analizy. Wariant SA 4 spowoduje obniżenie wydatków względem analizy podstawowej o 34,1% w I roku analizy, i wzrost o 5,1% względem analizy podstawowej w II roku refundacji.

Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.2 oraz 4.3.2 AWB wnioskodawcy i uzupełnieniach.

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla analiz wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent).

	Perspektywa wspólna bez RSS				Perspektywa wspólna z RSS			
Wariant	**I rok**	**Zmiana***	**II rok**	**Zmiana***	**I rok**	**Zmiana***	**II rok**	**Zmiana***
BC	4 238 484,12	**-**	7 771 111,56	**-**	[redacted]	**-**	[redacted]	**-**
MIN	4 055 325,81	-4,3%	7 519 711,61	-3,2%	[redacted]	-6,1%	[redacted]	-6,4%
MAX	4 488 929,32	5,9%	8 330 058,20	7,2%	[redacted]	8,4%	[redacted]	14,3%
SA 1	4 394 155,73	3,7%	8 104 108,94	4,3%	[redacted]	22,7%	[redacted]	51,5%

	Perspektywa wspólna bez RSS				Perspektywa wspólna z RSS			
Wariant	**I rok**	**Zmiana***	**II rok**	**Zmiana***	**I rok**	**Zmiana***	**II rok**	**Zmiana***
SA 2	4 238 484,12	0,0%	7 771 111,56	0,0%		0,0%		0,0%
SA 3	5 211 041,60	22,9%	9 469 100,35	21,9%		**96,1%**		**221,4%**
SA 4	2 357 586	-44,4%	4 519 309	-42,0%		-34,1%		5,1%
SA 5	4 239 020	-0,05%	7 782 991	-0,1%		-0,3%		-0,6%

***zmiana vs BC, BC - wariant prawdopodobny

Wyniki analizy z perspektywy pacjenta z RSS wskazują, że największy wpływ na budżet będzie miało przyjęcie wariantu SA 3 oraz SA 4, powodując obniżenie wydatków inkrementalnych względem analizy podstawowej o 42,2% i 45,0% oraz 45,7% i 44,8% w I i II roku analizy. Przyjęcie wariantu maksymalnego spowoduje wzrost wydatków względem analizy podstawowej o odpowiednio 6,1% i 7,6% w I i II roku refundacji (nie przedstawiono w tabeli). Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.4 AWB Wnioskodawcy i uzupełnieniach.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Tabela 52 Dzienny koszt dobowy leków przeciwpsychotycznych II generacji z perspektywy NFZ na podstawie raportu refundacyjnego.

Wariant	Perspektywa NFZ (Raport Refundacyjny z RSS)
Kariprazyna	
Amisulpryd	3,71
Arypiprazol	3,44
Brekspiprazol	
Klozapina	1,30
Kwetiapina	2,5
Lurazydon	
Olanzapina	3,05
Rysperydon	1,65
Sertyndol	12,70
Sulpiryd	1,68
Zuprazydon	3,72

* uwzględniono proponowany przez wnioskodawcę RSS dla kariprazyny (za każde opakowanie zawierające 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg substancji czynnej).

**

około

Tabela 53 Wyniki analizy kosztów inkrementalnych na podstawie raportu refundacyjnego z [redacted] – perspektywa NFZ.

Koszty/rok, PLN	Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok
Kariprazyna*	[redacted]	[redacted]
Amisulpryd	-217 844	-422 492
Arypiprazol	-440 704	-854 711
Brekspiprazol*	[redacted]	[redacted]
Klozapina	-92 949	-180 266
Lurazydon*	[redacted]	[redacted]
Olanzapina	-844 423	-1 637 690
Kwetiapina	-301 779	-585 277
Rysperydon	-205 953	-399 430
Sertyndol	-15 969	-30 971
Sulpiryd	-28 087	-54 472
Zyprazydon	-14 227	-27 592
SUMA	[redacted]	[redacted]

* uwzględniono [redacted] proponowany przez wnioskodawcę RSS dla kariprazyny ([redacted] za każde opakowanie zawierające 1.5 mg, 3 mg, 4,5 mg substancji czynnej).

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie *wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.*

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących lek Reagila w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi 2 408 pacjentów w I roku oraz 4 828 pacjentów w II roku refundacji co przekłada się na udziały kariprazyny w rynku odpowiednio na poziomie 2,76% i 5,60%.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila w ramach proponowanego wskazania będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy [redacted]

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ oraz wspólnej z uwzględnieniem RSS, ma wariant uwzględniający stosowanie 1 tabletki leku Reagila na dzień (SA 3), powodując wzrost wydatków inkrementalnych o 54,7% i 93,6% względem analizy podstawowej odpowiednio w I i II roku refundacji (perspektywa NFZ) oraz o 96,1% i 221,4% względem analizy podstawowej odpowiednio w I i II roku (perspektywa wspólna).

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność założeń populacyjnych. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych, niemniej oszacowana przez wnioskodawcę populacja jest zbliżona do oszacowań eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję - prof. dr hab. n. med. Dominikę Dudek.

Dodatkowo w analizie podstawowej nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kosztach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane przez płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w scenariuszu zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, wyniki dotyczące kosztów inkrementalnych są niższe względem wariantu podstawowego o -6,9% i -10,5% odpowiednio w I i II roku analizy.

W przeprowadzonych przez analityków obliczeniach [redacted]

względem wariantu SA 2, w którym ceny komparatorów przyjęte zostały zgodnie z raportem refundacyjnym.

Należy zaznaczyć, że od 2023 r. leki przeciwpsychotyczne podlegają refundacji w ramach katalogu D2 (tym samym są wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.). Z uwagi na wyższy koszt ponoszony przez płatnika (NFZ) koszt roczny części komparatorów obliczony na podstawie raportu refundacyjnego jest wyższy, niż obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Reagila (cariprazinum) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji 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.cda-amc.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 oraz https://pbs.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Reagila, cariprazine, cariprazinum W wyniku wyszukiwania odnaleziono **6 rekomendacji pozytywnych** (AWTTC/AWMSG 2022, PBAC 2020, HAS 2019, SMC 2019, NCPE 2018, ZN 2018, **1 rekomendację pozytywną warunkowo** – CDA-AMC 2024) oraz **1 ocenę stwierdzającą występowania dodatkowej korzyści klinicznej** (G-BA/IQWiG).

Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

W rekomendacjach **pozytywnych** zwraca się głównie uwagę na:

- lepszą efektywność kosztową i zwiększenie QALY (SMC 2019, AWTTC 2022);
- skuteczność kariprazyny w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii (SMC 2019, CDA-AMC 2024, ZN 2018, G-BA 2018);
- możliwość stosowania wymiennie z innymi lekami atypowymi (HAS 2019, ZN 2018, PBAC 2020);
- brak porównania z innymi lekami przeciwpsychotycznymi (SMC 2019, HAS 2019) oraz brak istotności klinicznej (SMC 2019, HAS 2019, PBAC 2020);
- koszt leczenia kariprazyną nie powinien przekraczać kosztów porównywanych terapii (CADTH 2024, PBS 2020 ZN 2018, HAS 2019, G-BA 2018).

AWTTC/AWMSG oraz CDA-AMC wydały wcześniejsze rekomendacje negatywne, wskazując na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną i opłacalność kosztową kariprazyny w subpopulacji pacjentów z przewagą objawów negatywnych, leczonych w terapii drugiej linii (AWTTC/AWMSG 2022). Dodatkowo, poziom niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny był zbyt wysoki, aby rekomendować jej refundację (CDA-AMC 2022/2023).

Dodatkowo, w kontekście analizowanego wskazania, tj. leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, znalezione rekomendacje dotyczą głównie leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią. W niektórych przypadkach odnoszą się do II linii terapii, zwłaszcza u pacjentów z dominującymi objawami negatywnymi. Jednak w żadnej z rekomendacji nie ma bezpośredniego odniesienia do leczenia pacjentów, u których inne leki II generacji okazały się nieskuteczne lub były przeciwwskazane, co odróżnia je od wnioskowanego wskazania.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla Reagila, substancja czynna: kariprazyna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CDA-AMC 2024 (Kanada)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych**	**Rekomendacja: pozytywna warunkowo** (nazwa handlowa leku: Vraylar) **CDA-AMC zarekomendował warunkową refundację kariprazyny na podstawie:** - Wynik badań klinicznych wykazały, że Vraylar poprawia objawy psychozy i objawy negatywne schizofrenii w porównaniu do placebo oraz rysperydonu. - Ze względów ekonomicznych Vraylar nie jest opłacalny w swojej obecnej cenie. Aby uzyskać refundację, jego koszt nie może przekraczać ceny najtańszego refundowanego atypowego leku przeciwpsychotycznego (AAP). - Przewidywany wpływ na budżet w ciągu trzech lat wyniesie 26 mln USD. **Warunki refundacji:** 1. Refundacja dotyczy pacjentów z rozpoznaną schizofrenią. 2. Wyklucza pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią jako leczenia wspomagającego w leczeniu klozapiną lub u tych, u których leczenie klozapiną okazało się nieskuteczne. 3. Cena Vraylar nie może przewyższać najtańszego refundowanego AAP. W ramach nowego wniosku refundacyjnego (2024 r.) uzupełniono luki zidentyfikowane podczas oceny w 2022 r. – uzupełnienia obejmowały analizę post hoc respondentów badań MD-16, MD-04 i MD-05; zaktualizowaną analizę metaanalizy sieciowej (NMA) przesłanej przez wnioskodawcę; oraz 2 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). **CDA-AMC w 2023 r. wydał rekomendację negatywną dla kariprazyny**, ponieważ pomimo IS wyników co do poprawy objawów schizofrenii u dorosłych, brakowało dowodów na kliniczne znaczenie tych różnic. Minimalna istotna różnica (MID) w objawach negatywnych nie została potwierdzona, a porównania z innymi terapiami opierały się na pośrednich i ograniczonych dowodach. Ostatecznie, poziom niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny był zbyt wysoki, aby rekomendować jej refundację.
AWTTC/AWMSG 2022 (Walia)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych** (w rekomendacji wskazanie ograniczono do II linii terapii u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi	**Rekomendacja: pozytywna** AWTCC zarekomendowało stosowanie kariprazyny w ograniczonym wskazaniu jako terapii drugiej linii u dorosłych pacjentów ze schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność kariprazyny w łagodzeniu objawów ostrej schizofrenii oraz wydłużaniu czasu do nawrotu choroby w porównaniu z placebo. W porównaniu do rysperydonu, kariprazyna osiągnęła IS lepsze wyniki w redukcji objawów negatywnych. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, porównując kariprazynę z risperidonem w leczeniu drugiej linii dominujących negatywnych objawów schizofrenii u dorosłych. Biorąc pod uwagę standardowe opcje leczenia dostępna na terenie Walii, jako potencjalne komparatory wskazać można: arypiprazol, olanzapina, kwetiapina i amisulpryd. Podkreślono jednak potencjalne problemy takich porównań ze względu na brak badań head-to-head porównujących kariprazynę z ww. subst. czynnymi. Wnioskodawca podkreśla również, że nie ma dowodów na różnice w wynikach między rysperydonem a innymi lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Zatem dane dotyczące rysperydonu są traktowane jako reprezentatywne dla wszystkich dostępnych opcji leczenia w Walii. Zaznaczono, że choć kariprazyna jest droższa od rysperydonu, to przyczynia się do poprawy jakości życia pacjentów (QALY). Wyższe koszty związane z zakupem kariprazyny były częściowo kompensowane przez mniejszą liczbę hospitalizacji oraz większą szansę na złagodzenie objawów lub utrzymanie pacjentów w stanie łagodnych objawów w trakcie leczenia kariprazyną. W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że w I. roku refundacji kariprazyny na terenie Walii leczonych będzie 5 pacjentów, a liczba ta wzrośnie do 231 pacjentów w V. roku refundacji. Podkreślono niepewność wyników analizy wpływu na budżet i założeń dot. przyszłego kształtowania się rynku. W BIA przyjęto inny komparator niż w analizie ekonomicznej – założono przejęcie rynku od komparatora zbiorczego tj.: zbiór leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji dostępnych na rynku. Podkreślono również niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej (ekstrapolacja danych z Anglii). AWMSG **wydało rekomendację negatywną dla kariprazyny w 2020 roku**, ponieważ nie udowodniono wystarczająco jej skuteczności klinicznej, ani opłacalności kosztowej w subpopulacji pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi leczonych w ramach terapii drugiej linii. We wniosku z 2022 roku firma przedstawiła dane dotyczące całej populacji dorosłych ze schizofrenią oraz subpopulacji pacjentów, **sugerując stosowanie kariprazyny jako terapii drugiej linii**, zgodnie z rekomendacją SMC z 2019 roku.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2020 (Australia)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych**	**Rekomendacja: pozytywna** Lek refundowany zgodnie z Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Komitet Doradczy ds. Refundacji Leków zalecił wprowadzenie kariprazyny na listę refundacyjną jako leczenie schizofrenii. - W procesie podejmowania decyzji uwzględniono również alternatywne terapie, w tym arypiprazol, brekspiprazol, paliperydon, zyprazydon i lurazydon. Zarekomendowano, aby refundacja kariprazyny była możliwa tylko wtedy, gdy jej koszt nie przewyższałby ceny najtańszego z tych leków. - komitet PBAC uznał zasadność zastosowania analizy minimalizacji kosztów, ponieważ nie oczekiwano znaczącej poprawy skuteczności ani zmniejszenia toksyczności w przypadku zastosowania kariprazyny porównaniu z arypiprazolem i brekspiprazolem. Dodatkowo, wprowadzenie kariprazyny nie rozwiązałoby pilnej potrzeby klinicznej z uwagi na dostępność alternatywnych terapii. W związku z tym stwierdzono, że kariprazya nie spełnia kryteriów ścieżki cenowej A zgodnie z przepisami National Health 2009. - Mimo, że zapotrzebowanie kliniczne na kariprazynę zostało określone jako niskie do umiarkowanego, PBAC zarekomendował, aby kariprazyna była traktowana jako wymienny lek dla poszczególnych pacjentów stosujących arypiprazol, brespiprazol, paliperydon oraz ziprazydon.
HAS 2019 (Francja)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych**	**Rekomendacja: pozytywna** - Reagila została wpisana na listę leków refundowanych dla ubezpieczonych pacjentów oraz instytucji w leczeniu schizofrenii u dorosłych. **Proponowany poziom refundacji: 30%** - Mimo że kariprazyna wykazuje skuteczność w leczeniu ostrych epizodów schizofrenii i zapobieganiu nawrotom, uznano, że **nie wnosi istotnej poprawy wartości terapeutycznej** (ASMR* na poziomie V) w porównaniu do istniejących terapii w niektórych obszarach, takich jak leczenie dominujących objawów negatywnych schizofrenii. - Skuteczność produktu Reagila w leczeniu schizofrenii została potwierdzona, jednak jej miejsce w strategii terapeutycznej nie jest do końca jasne, ponieważ nie przeprowadzono badań porównawczych z innymi aktywnymi lekami przeciwpsychotycznymi w terapii podtrzymującej. Dane porównawcze z rysperydonem w leczeniu objawów negatywnych wykazują niewielką przewagę, jednak jest ona nieistotna klinicznie z powodu ograniczeń metodologicznych. - Komisja uznała, że Reagila prawdopodobnie nie będzie miała znaczącego wpływu na zdrowie publiczne. *Kliniczna wartość dodana (ASMR) odpowiada klinicznej poprawie oferowanej przez produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Rada Przejrzystości HAS ocenia poziom ASMR od I (istotna) do IV (nieznaczna). Poziom V ASMR (odpowiadający „braku klinicznej wartości dodanej") oznacza „brak poprawy klinicznej".
SMC 2019 (Szkocja)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych** (w rekomendacji wskazanie ograniczono do II linii terapii u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi)	**Rekomendacja: pozytywna** SMC zarekomendowało stosowanie kariprazyny do ograniczonego wskazania w leczeniu stabilnej schizofrenii u osób dorosłych z przewagą objawów negatywnych. Kariprazyna wykazała IS poprawę w zakresie objawów negatywnych w porównaniu z rysperydonem, zwłaszcza u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. Kariprazyna poprawiała funkcjonowanie pacjentów w aspekcie społecznym i osobistym, co miało kluczowe znaczenie dla ich powrotu do zdrowia. Chociaż niektóre wyniki budziły wątpliwości, takie jak brak porównania z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, potencjalne problemy z pseudospecyficznością wyników, sprawiały, że interpretacja klinicznej istotności mogła być niejednoznaczna. Prognozowano, że wprowadzenie kariprazyny do refundacji w Szkocji wiązałoby się z istotnym wpływem na budżet, szczególnie ze względu na relatywnie wyższe koszty w porównaniu do rysperydonu, które były za to rekompensowane jej efektywnością kliniczną. W analizie wpływu na budżet założono, że roczny wskaźnik przerwania leczenia kariprazyną wynosi 32,5%.
G-BA / IQWiG 2018 (Niemcy)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych** (ostra postać schizofrenii oraz leczenie długoterminowe/zapobieganie nawrotom)	**Ocena występowania dodatkowej korzyści klinicznej** Brak potwierdzenia dodatkowej korzyści kariprazyny w porównaniu do odpowiednich terapii porównawczych (amisulprid, arypiprazol, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon). Częściowo potwierdzono niewielką dodatkową korzyść dla pacjentów stosujących kariprazynę w długoterminowej terapii z przewagą objawów negatywnych schizofrenii. Wskazano, że kariprazyna nie wykazuje przewagi w leczeniu ostrych objawów schizofrenii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2018 (Irlandia)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych**	**Rekomendacja: pozytywna** Na podstawie wyników szybkiego przeglądu zalecono przygotowanie pełnego raportu HTA. W czerwcu 2019 roku zatwierdzono refundację leku.
ZN 2018 (Holandia)	**Leczenie schizofrenii u dorosłych**	**Rekomendacja: pozytywna** Lek włączony do systemu refundacyjnego jako wymiennie stosowany z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, które zarejestrowane są w klastrze GVS 4N05AEAO (arypiprazol. kwetiapina, olanzapina, sertindol, rysperydon, lurazydon). Analiza kliniczna wykazała, że kariprazyna była skuteczna w leczeniu schizofrenii, szczególnie u pacjentów z przewagą objawów negatywnych, natomiast jej skuteczność w redukcji objawów pozytywnych była porównywalna z innymi terapiami.

SMC – Scottish Medicine Consortium, AWTTC/AWMSG – All Wales Therapeutics and Toxicology Centre/All Wales Medicines Strategy Group, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, CDA-AMC – Canada's Drug Agency, HAS – Haute Autorité de Santé, ZN – Zorginstituut Nederland, G-BA- Germainsasmer Bundesausschluss, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	• Reagila (kariprazyna), kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 0590999133705 • Reagila (kariprazyna), kaps. twarde, 3,0 mg, 28 szt., kod GTIN 0590999133715 • Reagila (kariprazyna, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337230			
	Czy lek jest refundowany?	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100%		
Belgia	Tak	100%		
Bułgaria	Tak	100%		
Chorwacja	Nie	nie dotyczy		
Cypr	Tak	100%		
Czechy	Tak	81,66% (1,5 mg) 82,59% (3,0 mg) 83,52% (4,5 mg)		
Dania	Tak	100%		
Estonia	Tak	100%		
Finlandia	Tak	100%		
Francja	Nie	nie dotyczy		
Grecja	Tak	60%		
Hiszpania	Tak	100%		
Holandia	Tak	100%		
Irlandia	Tak	100%		
Islandia	Tak	100%		
Liechtenstein	Nie	nie dotyczy		
Litwa	Nie	nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	nie dotyczy		
Łotwa	Tak	100%		
Malta	Nie	nie dotyczy		
Niemcy	Nie	nie dotyczy		
Norwegia	Tak	62%		
Portugalia	Tak	90%		
Rumunia	Tak	100%		
Słowacja	Tak	100%		
Słowenia	Tak	100%		
Szwajcaria	Tak	90%		
Szwecja	Tak	100%		
Węgry	Nie	nie dotyczy		
Włochy	Nie	nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Reagila (kariprazyna) jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o instrumentach podziału ryzyka zostały przedstawione w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.08.2024 r., o znakach: PLR.4500.2631.2024.3.KKL, PLR.4500.2632.2024.2.KKL, PLR.4500.2630.2024.2.KKL (data wpływu do AOTMiT 30.08.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337056,
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337155,
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337230

w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Wskazanie wnioskowane: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym i stanowi rozszerzenie wskazania, które podlega refundacji od 1.11.2021 r.[9] tj. leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Problem zdrowotny

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się objawami, które można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (np. urojenia, omamy, dezorganizacja, myśli/mowy i zachowania), negatywne (np. blady efekt, anhedonia, awolicja, aspołeczność i alogia) i poznawcze (np. słabe funkcje wykonawcze, deficyty uwagi, problemy z pamięcią). Jest to jedno z najpoważniejszych i najbardziej wyniszczających zaburzeń psychicznych, które stanowi ogromne obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, opiekunów i społeczeństwa. W ICD-10 schizofrenia sklasyfikowana jest kodem F20, nie mniej kody ICD-10 F20.0-F.20.9 klasyfikują poszczególne rodzaje schizofrenii, do których należą kolejno: schizofrenia paranoidalna, schizofrenia hebefreniczna, schizofrenia katatoniczna, schizofrenia niezróżnicowana (schizofrenia atypowa), depresja poschizofreniczna, schizofrenia rezydualna, schizofrenia prosta, schizofrenia innego rodzaju (schizofrenia cenestopatyczna, zaburzenie podobne do schizofrenii BNO psychoza podobna do schizofrenii BNO), schizofrenia nieokreślona.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie ze schizofrenią zmaga się aktualnie około 24 mln ludzi (1 na 300 osób), co stanowi około 0,32% populacji. W przypadku dorosłych ludzi wskaźnik ten wynosi 1 na 222 osoby, czyli 0,42% populacji. Początek choroby występuje najczęściej około 20. roku życia, przy czym u mężczyzn choroba pojawia się wcześniej niż u kobiet. Współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. mieszkańców dla Polski wyniósł 44,4 w 2014 r. Liczba chorych na 100 tys. mieszkańców Polski wynosi 735,2.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał amisulpryd, arypiprazol, brekspiprazol, klozapinę, lurazydon, olanzapinę, kwetiapinę, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon. Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie odnosi się do stosowania kariprazyny po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, także wybór Wnioskodawcy uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania pierwotne porównujące KAR z RYS (Durgam 2014) i KAR z ARY (Durgam 2015) w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią (w obu przypadkach były

[9] https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r

to tylko komparatory kontrolne dla placebo - założono hipotezę superiority dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS) oraz 15 opracowań wtórnych, dotyczących: leczenia zaostrzeń schizofrenii (Huhn 2019, Miura 2021, Pillinger 2020, Wu 2023, Wu 2022); leczenia podtrzymującego schizofrenii (Ceraso 2020, Efthimiou 2024, McDonagh 2020, Ostuzzi 2022, Schneider – Thoma 2022) i leczenia schizofrenii ogółem (CADTH 2022, Chow 2022, Demyttenaere 2019, Mohr 2022, Phalguni 2023).

W badaniu RCT Durgam 2014 w grupie KAR w porównaniu do grupy RYS po 9 tyg. obserwacji odnotowano IS mniejszą redukcję wyniku w skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne; wszystkie dawki KAR), CGI-S (dawki 1,5 mg/d i 3,0 mg/d, brak różnic w przypadku dawki 4,5 mg) oraz CGI-I (wszystkie dawki z wyjątkiem modelu MMRM dla dawki KAR 4,5 mg/d). Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i RYS w ocenie zmiany objawów negatywnych według skali PANSS. W grupie KAR 1,5 mg/d w porównaniu z RYS obserwowano IS mniejszy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (zdefiniowaną jako ≥30% poprawa wyniku skali PANSS od wartości wyjściowych) w porównaniu do grupy RYS. W przypadku dawek KAR 3,0 i 4,5 mg nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami

W badaniu Durgam 2015 po 9 tyg. obserwacji nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS, zmiany wyniku skali CGI-S, zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS, zmiany jakości życia, witalności i objawów psychospołecznych według skali SQLS-R4, zmiany siły i ciągłości uwagi według CDR oraz zmiany wyniku skali CGI-I. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w ocenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych (Hahn 2019) w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii wskazują na istotną statystycznie wyższość KLO, AMI, OLA i RYS nad KAR pod względem całkowitej zmiany wyniku skali PANSS (brak różnic w przypadku KAR vs SUL, KWE, ARY, ZYP, SER, LUR, BRE); AMI, RYS i OLA w zakresie objawów pozytywnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, ZYP, SER, KWE, ARY, LUR, BRE); KLO i AMI w zakresie objawów negatywnych (brak różnic w przypadku KAR vs OLA, RYS, SER, ZYP, ARY, KWE, LUR, BRE); SUL w zakresie objawów depresyjnych (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, AMI, OLA, ARY, KWE, RYS, ZYP, LUR, BRE, SER) oraz AMI, OLA, RYS i ARY w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny (brak różnic w przypadku KAR vs KLO, KWE, LUR, ZYP, BRE, SUL, SER).

W McDonagh 2020 raportowano brak istotnych różnic w funkcjonowaniu społecznym pomiędzy starszymi doustnymi SGA oraz między RYS i KAR w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Nie obserwowano też istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami KAR i komparatora (BRE, OLA, KLO, RYS, ZYP, ARY, KWE) w częstości występowania odpowiedzi na leczenie.

Wyniki metaanalizy sieciowej w Ostuzzi 2022 wskazują, że w grupie KAR istotnie statystycznie częściej raportowano nawroty choroby w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, ZYP, KWE, RYS, SER, ARY, BRE, AMI), hospitalizacje z powodu nawrotu choroby w porównaniu do OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, KWE, ZYP, RYS), mniejszą redukcję na skalach oceny psychopatologicznej w porównaniu do LUR i BRE (brak różnic w przypadku KAR vs AMI, KWE, ARY, RYS, OLA, ZYP, SER), słabszy wynik oceny funkcjonowania w porównaniu do BRE (brak różnic w przypadku KAR vs KWE, OLA, ZYP, RYS, LUR) w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny było IS częstsze w grupie KAR w porównaniu do ARY i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs SER, LUR, BRE, KWE, RYS, ZYP, AMI), natomiast nie raportowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i BRE, LUR, KWE, SER, ZYP, ARY, RYS, AMI, OLA pod względem tolerancji leczenia, tj. odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W przeglądzie Schneider-Thoma 2022 wyniki porównań lek vs placebo przedstawiono w postaci rankingu: najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu wykazano w przypadku OLA — 12%, a największe w przypadku KAR z wynikiem równym 39% w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Prawdopodobieństwo stosowania leków przeciwparkinsonowych w przypadku KAR wyniosło 12% (najniższe dla OLA: 3%, najwyższe dla ZYP: 17%). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z dowolnej przyczyny było największe w przypadku KAR (52%) i najniższe dla OLA (23%). Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że w grupie KAR obserwowano IS większą częstość występowania ponownej hospitalizacji w porównaniu do KWE, OLA i SER (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, LUR, RYS, ZYP) oraz stosowania leków przeciwparkinsonowych w porównaniu do OLA (brak różnic w przypadku KAR vs ARY, ZYP, SER, RYS, SUL, KWE, LUR), IS mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do SER i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs RYS, BRE, KWE, ZYP, ARY, LUR), IS większą redukcję poziomu prolaktyny w porównaniu do SUL i RYS (brak różnic w przypadku KAR vs LUR, OLA, BRE, ZYP, ARY, KWE) oraz IS większą częstość raportowania przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do RYS i OLA (brak różnic w przypadku KAR vs BRE, ARY, LUR, KWE, SER, ZYP). Nie wykazano istotnych

statystycznie różnic pomiędzy KAR a wszystkimi komparatorami, dla których zidentyfikowano dane odnośnie do odsetka nawrotów, zmiany objawów ogólnych, odsetka utrzymującej się remisji, przyrostu masy ciała oraz zmiany w funkcjonowaniu ogólnym.

W przeglądzie Mohr 2022 zgodnie z wnioskami autorów na podstawie porównań z placebo, KAR, ARY i BRE wykazały się skutecznością w redukcji objawów schizofrenii łącznie, pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, jak również w prewencji nawrotów, jednak są heterogeniczną grupą leków i każdy z nich charakteryzuje się własnymi, unikalnymi korzyściami terapeutycznymi.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Durgam 2014 średnio 35% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR i 28% w grupie RYS, natomiast w badaniu Durgam 2015 – 36% w grupie KAR i 25% w grupie ARY. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach było wycofanie zgody, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie. Sedacja występowała IS rzadziej w grupie KAR 1,5 mg/d i KAR 3 mg/d w porównaniu do RYS, natomiast kolejne zaostrzenie lub pogorszenie schizofrenii występowało IS częściej w grupie KAR 4,5 mg/d w porównaniu do RYS. W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (bezsenność, objawy pozapiramidowe, ból głowy, akatyzja, nudności, zawroty głowy, wymioty, lęk, zaparcia, ≥7% wzrost masy ciała (BMI 25-<30 kg/m^2) i ≥7% wzrost masy ciała (BMI ≥30 kg/m^2). W grupie KAR 4,5 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost bilirubiny całkowitej i glukozy na czczo w porównaniu do RYS, natomiast mniejszy wzrost w grupie KAR vs RYS zaobserwowano w przypadku masy ciała (KAR 4,5 mg/d) i obwodu talii (KAR 3 i 4,5 mg/d). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych.

W badaniu Durgam 2015 nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzja występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KAR 6 mg/d w porównaniu do ARY. TEAE i SAE występowały z podobną częstością w grupach KAR i ARY. Odnotowano 2 zgony w grupie KAR 6 mg/d. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (AE prowadzących do przerwania leczenia, bezsenności, ból głowy, lęk, zaostrzenie schizofrenii, podniecenie, infekcja pochwy). W grupie KAR 6 mg/d obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost glukozy na czczo i kinazy kreatynowej w porównaniu do grupy ARY. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku zmian pozostałych parametrów laboratoryjnych.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych wykazała, że kariprazyna jest lekiem powodującym mniejszą częstość występowania przyrostu masy ciała, sedacji. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w grupie pacjentów przyjmujących kariprazynę jest akatyzja. Oprócz akatyzji, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia AKL. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio KAR ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami, w badaniach RCT włączonych do AKL (KAR vs. RYS i KAR vs. ARY) założono hipotezę superiority dla KAR/RYS/ARY vs PLA, nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS. Analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, w których stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są pewnymi ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. W wielu z nich odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami. W badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej, w szczególności nie było wymogu włączania pacjentów wyłącznie po nieskuteczności pozostałych leków przeciwpsychotycznych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, arypiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila na jednego pacjenta

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie bez uwzględnienia RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila jednego pacjenta wyniesie 3 175,81 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej: NFZ i pacjenta i będzie niższy od kosztu terapii brekspiprazolem (o ok. 65,8% niezależnie od perspektywy) i sertyndolem (o ok. 37,5% z perspektywy NFZ i o ok. 39% z perspektywy wspólnej) oraz wyższy (zakres: 149% – 4,2%) od kosztu stosowania pozostałych komparatorów (tj.: amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, lurazydonu, olanzapiny, rysperydonu, sulpirydu i zyprazydonu).

W analizie podstawowej uwzględniono ceny z Obwieszczenia MZ, tym samym nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kwotach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane od płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy w scenariuszu zakładającym przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, koszt leku Reagila wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej, tj. od kosztu terapii zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Należy zaznaczyć, że od 2023 r. leki preciwpsychotyczne podlegają refundacji w ramach katalogu D2 (tym samym są wydawane bezpłatnie pacjentom > 65 r.ż.). Z uwagi na wyższy koszt ponoszony przez płatnika (NFZ) koszt roczny części komparatorów obliczony na podstawie raportu refundacyjnego jest wyższy, niż obliczony na podstawie cen z Obwieszczenia MZ.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak prawidłowo zaprojektowanych RCT dowodzących wyższości w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kariprazyną w porównaniu do terapii refundowanymi, doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Wnioskodawca podkreśla, że wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania kariprazyny i komparatorów. Z tego względu wnioskodawca argumentuje przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania kariprazyny (Reagila) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących lek Reagila (kariprazyna) w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosił 2 408 pacjentów w I. roku oraz 4 828 w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila w ramach proponowanego wskazania będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy w wariancie uwzględniającym RSS.

W przeprowadzonych przez analityków obliczeniach względem wariantu SA 2, w którym ceny komparatorów przyjęte zostały zgodnie z raportem refundacyjnym.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać oparcie oszacowań populacji (pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym) nieuwzględniających wskaźników epidemiologicznych. Niemniej dane przedstawione przez prof. Dominikę Dudek są zbliżone do oszacowań wnioskodawcy.

Dodatkowo w analizie podstawowej nie uwzględniono cen efektywnych dla komparatorów, tzn.: nie uwzględniono cen z aktualnie obowiązującymi instrumentami dzielenia ryzyka. Wariant analizy wrażliwości oparty na kosztach z raportu refundacyjnego obejmuje koszty sprawozdawane przez płatnika, niemniej jednak nie musi on uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS. Według obliczeń wnioskodawcy, w scenariuszu opartym na kwotach komparatorów z raportu refundacyjnego koszty inkrementalne są niższe o 6,9% w pierwszym roku i 10,5% w drugim roku analizy w porównaniu do wariantu podstawowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (AWTTC/AWMSG 2022, PBAC 2020, HAS 2019, SMC 2019, NCPE 2018, ZN 2018, 1 rekomendację pozytywną warunkowo – CDA-AMC 2024) oraz 1 ocenę stwierdzającą występowanie dodatkowej korzyści klinicznej (G-BA/IQWiG).

Pięć dokumentów (CDA-AMC 2024, PBAC 2020, HAS 2019, NCPE 2018, ZN 2018) dotyczyło ogólnego wskazania: schizofrenia u dorosłych. W rekomendacjach AWTTC 2022, SMC 2019 wskazanie ograniczono do II linii terapii u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi z przeważającymi objawami negatywnymi, natomiast wytyczne G-BA/ IQWiG 2018 3 dotyczyły leczenia dorosłych pacjentów z ostrą postacią schizofrenii orz leczenia długoterminowego lub zapobiegania nawrotom.

W rekomendacjach **pozytywnych** zwrócono głównie uwagę na:

- lepszą efektywność kosztową i zwiększenie QALY (SMC 2019, AWTTC 2022);
- skuteczność kariprazyny w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii (SMC 2019, CDA-AMC 2024, ZN 2018, G-BA 2018);
- możliwość stosowania wymiennie z innymi lekami atypowymi (HAS 2019, ZN 2018, PBAC 2020);
- brak porównania z innymi lekami przeciwpsychotycznymi (SMC 2019, HAS 2019) oraz brak istotności klinicznej (SMC 2019, HAS 2019, PBAC 2020);
- koszt leczenia kariprazyną nie powinien przekraczać kosztów porównywanych terapii (CADTH 2024, PBS 2020 ZN 2018, HAS 2019, G-BA 2018).

Uwagi dodatkowe

W zleceniu dla leku Reagila Minister Zdrowia zwrócił się z dodatkową prośbą o interpretację jak powinno być rozumiane wnioskowane wskazanie w odniesieniu do kariprazyny. Na stronie psychiatria.org.pl 27 czerwca 2024 r. opublikowano *Stanowisko PTP w sprawie opisu wskazań do refundacji leków Latuda oraz Rxulti,* które są obecnie refundowane u pacjentów od 13-go roku życia (Latuda), zaś produkt Rxulti (brekspiprazol) u pacjentów dorosłych z rozpoznaniem schizofrenii, po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, czyli we wskazaniach analogicznych/zbliżonych do ocenianego dla leku Reagila. Zgodnie z treścią przywołanego stanowiska:

1. W opinii Zarządu PTP oznacza to, że do wystawienia recepty refundowanej na produkt Latuda (lurazydon) lub Rxulti (brekspiprazol), zgodnie z decyzją Ministra Zdrowia wymagane jest stwierdzenie:

a) nieskuteczności co najmniej jednego leku przeciwpsychotycznego II generacji lub

b) obecności przeciwwskazań do co najmniej jednego spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji, o ile nie występują przeciwwskazania do zastosowania produktu Latuda (lurazydon) lub Rxulti (brekspiprazol).

2. Leki mogą być stosowane zarówno w mono- jak i w politerapii.

3. Stwierdzenie nieskuteczności co najmniej jednego leku przeciwpsychotycznego II generacji lub obecności przeciwwskazań do co najmniej jednego spośród najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych II generacji powinno zostać potwierdzone odpowiednim wpisem w dokumentacji medycznej pacjenta.

4. W przypadku kontroli zasadności refundacji należy udostępnić kontrolerom, o ile posiadają oni wymagane uprawnienia, wpis w dokumentacji medycznej pacjenta potwierdzający spełnienie kryteriów określonych w Obwieszczeniu MZ.

11. 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 56 Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie uwzględniono długoterminowych wyników raportowanych w badaniach Durgam 2017 oraz Cutler 2018. Nie przedstawiono również wyników z badań rzeczywistej praktyki klinicznej: Csehi 2022, Zhu 2024, Rancans 2021. (…)	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie
W ramach analizy klinicznej (AKL)		
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Kryteria włączenia badań do przeglądu AKL zawężono do dorosłych chorych ze schizofrenią: w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.), oraz w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania >12 tyg.). Proszę o przeprowadzenie wyszukiwania w całej populacji wnioskowanej, również z uwzględnieniem przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. Wnioskodawca zaznaczył, że kryteria włączenia badań do przeglądu rozszerzono względem populacji wnioskowanej - obejmowały wszystkich pacjentów za schizofrenią (zarówno w fazie ostrej, jak i stabilnej), bez względu na występowanie nieskuteczności lub przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
AE nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: AE zawiera oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnych tj. analizę minimalizacji kosztów. Biorąc jednak pod uwagę, iż w ramach AKL nie przedstawiono badań potwierdzających fakt równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi, przy czym wyniki przedstawionych przeglądów systematycznych wskazują na IS różnice w zakresie części punktów końcowych, zasadnym wydaję się przedstawienie oszacowań z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.
AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: koszty oszacowano wyłącznie z uwzględnieniem kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Jednocześnie wyniki przedstawione w AKL wskazują na istnienie różnic w zakresie w efektywności klinicznej co może przekładać się na dodatkowe koszty terapii. Ponadto, nie rozważono możliwości stosowania analizowanych leków w terapii skojarzonej, w tym np. w skojarzeniu z klozapiną.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. Wnioskodawca zaznacza, że rozważano wyłącznie doustne postacie leków, w związku z czym przyjęto, że koszty podania leków nie różnicują analizowanych grup. Wnioskodawca powołał się na rekomendację refundacyjną kanadyjskiej organizacji CADTH z 2024 r. dla leku Vraylar (kariprazyna), w której wskazano, że lek Vraylar nie powinien być refundowany do stosowania w połączeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)		
AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w | której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W AWB w scenariuszu aktualnym oraz nowym w oszacowaniach uwzględniono jedynie pacjentów ze wskazaniem wnioskowanym, natomiast pominięto pacjentów, którzy stosują wnioskowaną technologię w ramach aktualnie refundowanego wskazania dla leku Reagila. Dodatkowo, należy wyjaśnić czy populacja objęta przedmiotowym wnioskiem częściowo obejmuje populację pacjentów, dla których lek jest już refundowany (jeżeli tak, to w jakim stopniu).	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chow 2020	Chow CL, Kadouh NK, Bostwick JR, VandenBerg AM. Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. Pharmacotherapy. 2020 Jun;40(6):565-574.
Demyttenaere 2019	Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2019 Jun;33(6):549-566.
Durgam 2014	Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res. 2014 Feb;152(2-3):450-7.
Durgam 2015	Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. Schizophr Res. 2014 Feb;152(2-3):450-7.
Efthimiou 2024	Efthimiou O, Taipale H, Radua J, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J, Ortuño M, Vinkers CH, Mittendorfer-Rutz E, Cardoner N, Tanskanen A, Fusar-Poli P, Cipriani A, Vieta E, Leucht S, Tiihonen J, Luykx JJ. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. Lancet Psychiatry. 2024 Feb;11(2):102-111.
Huhn 2019	Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. 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. Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.
McDonagh 2020	McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, Blazina I, Grusing S, Fu R, Haupt DW. Updating the Comparative Evidence on Second-Generation Antipsychotic Use With Schizophrenia. Psychiatr Res Clin Pract. 2020 Oct 16;2(2):76-87.
Mohr 2022	Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? Front Psychiatry. 2022 Jan 25;12:781946.
Ostuzzi 2022	Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, Vita G, Brambilla P, Del Fabro L, Gastaldon C, Papola D, Purgato M, Nosari G, Del Giovane C, Correll CU, Barbui C. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. World Psychiatry. 2022 Jun;21(2):295-307.
Pillinger 2020	Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. 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. Lancet Psychiatry. 2020 Jan;7(1):64-77.
Schneider-Thoma 2022	Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, Siafis S, Davis JM, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Leucht S. 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. Lancet. 2022 Feb 26;399(10327):824-836.
Wu 2023	Wu H, Siafis S, Wang D, Burschinski A, Schneider-Thoma J, Priller J, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: A systematic review and dose-response meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2023 Jul;72:40-49.
Wu 2022	Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
APA 2021	The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, Third edition
AWTTC 2022	AWTTC Medicine recommendations: cariprazine (Reagila), reference number 5032 (12.05.2022), https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cariprazine-reagila1/ (data dostępu: 11.10.2024 r.)
BAP 2020	Barnes, T.R. et al. (2019) 'Evidence-based guidelines for The pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology', Journal of Psychopharmacology, 34(1), pp. 3–78. doi:10.1177/0269881119889296.
Canadian Schizophrenia Guidelines 2017	Remington, G. et al. (2017) 'Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults', The Canadian Journal of Psychiatry, 62(9), pp. 604–616. doi:10.1177/0706743717720448.
CDA-AMC 2023	CDA-AMC Reimbursment Review: cariprazine (Vraylar), project number: SR0708-000, https://www.cadth.ca/cariprazine (data dostępu: 11.10.2024 r.)
CDA-AMC 2024	CDA-AMC Reimbursment Review: cariprazine (Vraylar), project number: SR0827-000 (September 2024) https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0827_Final_Recommendation.pdf (data dostępu: 11.10.2024 r.)

EPA 2021	Galderisi, S. et al. (2021) 'EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia', European Psychiatry, 64(1). doi:10.1192/j.eurpsy.2021.13.
EPA 2022	Vita, A. et al. (2022) 'European Psychiatric Association guidance on treatment of cognitive impairment in Schizophrenia', European Psychiatry, 65(1). doi:10.1192/j.eurpsy.2022.2315.
G-BA/IQWiG 2018	IQWiG Cariprazine - Benefit assessment,, project no. A18-25 (13.04.2018) https://www.iqwig.de/en/projects/a18-25.html (data dostępu: 11.10.2024 r.)
HAS 2019	Commission de la Transparence Avis 6 fevrier 2019, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/reagila_pic_ins_avis3_ct16931.pdf (data dostępu: 11.10.2024 r.)
NCPE 2018	NCPE Rapid Review (Drug Assesment), Cariprazine (Ragila) (19.12.2018), https://www.ncpe.ie/cariprazine-reagila/ (data dostępu: 11.10.2024 r.)
PBAC/PBS 2020	PBAC Submission type: New listing (Major submission), cariprazine (Reagila), case ID: a231 (07.12.2020), https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/16.html (data dostępu: 11.10.2024 r.)
PTP 2019	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', Psychiatria Polska, 53(3), pp. 497–524. doi:10.12740/pp/onlinefirst/100698.
PTP 2019	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', Psychiatria Polska, 53(3), pp. 525–540. doi:10.12740/pp/onlinefirst/100697.
SMC 2019	SMC Medicines advice, cariprazine (Reagila), ID: SMC2137 (5.04.2019), https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cariprazine-reagila-full-submission-smc2137/ (data dostępu 11.10.2024 r.)
ZN 2018	GVS Advice Cariprazine (Reagila) in the Treatment of Schizophrenia in Adult Patients (04.06.2018), https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/06/04/gvs-advies-cariprazine-reagila-bij-de-behandeling-van-schizofrenie-bij-volwassen-patienten (data dostępu: 11.10.2024 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Reagila	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf

13. Załączniki

Zał. 1. Analizy wnioskodawcy

- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024;
- [redacted], Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa, 2024.

Zał. 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do AKL wnioskodawcy

Tabela 57. Skrótowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie zaostrzeń schizofrenii			
Huhn 2019 Źródło finansowania: German Ministry of Education and Research	Cel badania: Porównanie dostępnych leków SGA i FGA w leczeniu dorosłych z zaostrzeniem schizofrenii Badania włączane: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów Porównywane interwencje: Porównanie 32 leków doustnych przeciwpsychotycznych vs placebo i między sobą Data odcięcia: 8 stycznia 2019 r. Liczba badań: 402	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z ostrymi objawami schizofrenii lub zaburzeniami pokrewnymi Kryteria wykluczenia: Badania z wysokim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie randomizacji i alokacji dotyczące populacji pacjentów opornych na leczenie, z pierwszym epizodem choroby, dominującymi objawami negatywnymi lub depresyjnymi, chorobami współtowarzyszącymi, a także badania dotyczące zapobiegania nawrotom choroby. Liczba pacjentów: 53 463 średni czas trwania choroby wynosił 11,90 lat (SD = 5,19).	Pierwszorzędowy: całkowita zmiana wyniku w zakresie objawów w skali PANSS. Drugorzędowe: redukcja objawów pozytywnych, negatywnych i depresyjnych, zmiany w zakresie funkcjonowania społecznego, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny lub z powodu nieskuteczności leczenia, odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane
Pillinger 2020 Źródło finansowania: UK Medical Research Council, Maudsley Charity, Brain and Behavior Research Foundation	Cel badania: Porównanie preparatów przeciwpsychotycznych w leczeniu schizofrenii Badania włączane: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów Interwencja vs komparator: Leki przeciwpsychotyczne vs dowolny komparator Data odcięcia: 30 czerwca 2019 r.	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z zaostrzeniem objawów schizofrenii lub zaburzeń pokrewnych (zaburzenia schizoafektywne, schizofreniczne i urojeniowe) Liczba pacjentów: 25 952 Kryteria wykluczenia: Brak danych	Przyrost masy ciała, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost stężenia frakcji LDL, HDL, trójglicerydów, wzrost poziomu glukozy we krwi

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Liczba badań: 100		
Wu 2023 Źródło finansowania: Brak	Cel badania: Zbadanie związku pomiędzy akatyzją a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych na ostrą schizofrenię Typ badania: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza Interwencja vs komparator: Interwencje obejmowały leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji: amisulpryd, arypiprazol, asenapina, brekspiprazol, kariprazyna, klozapina, iloperidon, lumateperon, lurazydon, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, risperidon, sertindol, zyprazydon i zotepina, wszystkie stosowane w monoterapii (oraz haloperidol) w porównaniu z placebo lub inną dawką leku; niezależnie od postaci farmaceutycznej, w stałych dawkach (z dopuszczalnymi wąskimi zakresami dawek) Data odcięcia: 6 marzec 2022 r. Liczba opracowań: -	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci w ostrej fazie schizofrenii (lub zaburzeniami schizofrenopodobnymi) Kryteria wykluczenia: wymieniono jedynie w odniesieniu do typów badań: RCT klastrowe, badania dotyczące zapobiegania nawrotom (badania dotyczące stabilnej schizofrenii), badania, w których dopuszczano profilaktyczne leczenie objawów pozapiramidowych (EPS) w randomizowanych fazach	Częstość występowania akatyzji (dokładniej liczba uczestników z akatyzją związaną z leczeniem – główny punkt końcowy), średnia zmiana wyników w skalach oceny akatyzji od wartości początkowej do punktu końcowego (jako przybliżenie pierwszego)
Wu 2022 Źródło finansowania: Brak	Cel badania: Zbadanie związku pomiędzy przyrostem masy ciała a dawkami 16 leków SGA i haloperidolu u dorosłych chorych z ostrym zaostrzeniem schizofrenii lub objawami negatywnymi Typ badania: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza Interwencja vs komparator: Interwencje obejmowały 16 leków SGA (amisulpryd, arypiprazol [p.o., LAI], asenapina [plaster doustny i przezskórny], brekspiprazol, kariprazyna, klozapina, haloperidol (p.o. i LAI), iloperidon, lumateperon, lurazydon, olanzapina (p.o. i LAI), paliperydon (p.o. i LAI), kwetiapina [IR i ER], risperidon (p.o. i LAI), sertindol, zyprazydon i zotepina) oraz haloperidol; w porównaniu z placebo lub inną dawką leku; stałe dawki. Data odcięcia: 14 czerwca 2021 r. Liczba opracowań: -	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z ostrym zaostrzeniem schizofrenii lub z objawami negatywnymi Kryteria wykluczenia: RCT klastrowe, badania dotyczące zapobiegania nawrotom (badania dotyczące stabilnej schizofrenii), z wysokim ryzykiem błędu w odniesieniu do randomizacji w ocenie Cochrane, krótsze niż 3 tyg.; badania z populacją chorych z innymi chorobami niż schizofrenia czy zaburzenia schizoafektywne >20%, badania z Chin (chyba że wykonywane przez międzynarodowe firmy)	Pierwszorzędowy: średni przyrost masy ciała w kg od wartości wyjściowej do punktu końcowego, Drugorzędowy: liczba pacjentów, u których wystąpił klinicznie istotny przyrost masy ciała
Leczenie podtrzymujące schizofrenii			
Efthimiou 2024 Źródło finansowania: Brak	Cel badania: Ocena skuteczności i efektywności leków antypsychotycznych w prewencji nawrotu w schizofrenii Typ badania: RCT, rejestry Sposób porównania interwencji: Metaanaliza sieciowa Interwencja (postacie p.o. i LAI):	Kryteria włączenia: Dorośli (wiek >18 i <65 lat) i chorzy na schizofrenię i zaburzenia schizoafektywne z ustabilizowanymi objawami Kryteria wykluczenia: Brak danych	Główny: nawrót w ciągu 6 mies.; Alternatywne: przerwanie leczenia ze wszystkich przyczyn (do punktu końcowego badania w RCT), powtórzenie analiz stosując 12- miesięczną obserwację.

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	leki przeciwpsychotyczne, brak stosowania leków przeciwpsychotycznych, placebo vs doustny haloperidol Data odcięcia: 6 marzec 2022 r. (Cochrane), 5 lipiec 2023 (Pubmed)		
McDonagh 2020 Źródło finansowania: Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services	Cel badania: Porównanie leków SGA między sobą oraz z FGA w leczeniu schizofrenii Typ badania: SR badań RCT, RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, opis wyników odnalezionych przeglądów systematycznych i badań RCT Interwencja vs komparator: Leki SGA między sobą lub z FGA Data odcięcia: styczeń 2020 r.	Kryteria włączenia: Pacjenci ze schizofrenią Kryteria wykluczenia: Brak danych (włączano przeglądy RCT trwające co najmniej 12 tygodni, w których bezpośrednio porównywano SGA ze sobą lub z FGA u pacjentów chorych na schizofrenię; wykluczono badania niedotyczące zdefiniowanego problemu)	Poprawa jakości życia w odniesieniu do funkcjonowania, zmniejszenie ryzyka samookaleczenia, przerwanie leczenia, wyniki związane z objawami, wycofanie się z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz istotne zdarzenia niepożądane (w tym zgony)
Ostuzzi 2022 Źródło finansowania: Brak	Cel badania: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwpsychotycznych i LAI w leczeniu podtrzymującym zaburzeń ze spektrum schizofrenii Typ badania: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów Interwencja vs komparator: Leki SGA między sobą lub z FGA Data odcięcia: 8 czerwca 2021 r.; Liczba badań: 92	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z rozpoznaniem zaburzeń ze spektrum schizofrenii (w tym schizofrenii, zaburzenia schizoafektywnego, zaburzenia schizofrenicznego, zaburzenia urojeniowego i zaburzeń psychotycznych nieokreślonych inaczej) i wymagający przeciwpsychotycznego leczenia podtrzymującego Kryteria wykluczenia: Wykluczono badania porównujące leki przeciwpsychotyczne z połączeniami innych leków przeciwpsychotycznych, RCT trwające <12 tygodni, o liczbie pacjentów niższej niż 50, badania wykorzystujące metody quasilosowe oaz randomizowane klastrowo. Liczba pacjentów: 22 645	Nawrót choroby, tolerancja na leczenie — przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, średnia zmiana wyników w zwalidowanych skalach oceny skuteczności, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, liczba pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu nawrotu choroby, jakość życia, ocena funkcjonowania, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Schneider – Thoma 2022 Źródło finansowania: German Ministry of Education and Research i Oxford Health Biomedical Research Centre	Cel badania: Przegląd systematyczny i kompleksowa metaanaliza sieciowa doustnych (w tym BRE, OLA, ARY i RYS) i długo działających leków przeciwpsychotycznych podawanych w iniekcjach (LAI) w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią Typ badania: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza, metaanaliza sieciowa, ranking preparatów Interwencja vs komparator: Nowsze SGA i najważniejsze FGA vs dowolny komparator Data odcięcia: PubMed: od 1 kwietnia 2020 roku do 15 stycznia 2021 r.; rejestr Cochrane: od powstania bazy do 27 kwietnia 2020 r. Liczba badań: 127	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym o stabilnych objawach, którzy byli już leczeni przeciwpsychotycznie Kryteria wykluczenia: Wykluczono badania, które następowały jako kontynuacje badań fazy ostrej schizofrenii. Wykluczono też badania, gdzie wszyscy pacjenci należeli do grup wiekowych takich jak dzieci czy osoby starsze, a także badania, w których pacjenci specyficznie posiadali wybrane choroby współistniejące (oporność na leczenie, przeważające objawy negatywne, otyłość, dyskinezę tardywną, zaburzenia spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych, depresja). Wykluczono badania, w których pacjenci z schizofrenią byli mniej niż 80% całkowitej liczby pacjentów oraz badania przeprowadzone w Chinach kontynentalnych. Liczba pacjentów: 18 152	Nawrót choroby (zgodnie z definicją podaną w po-szczególnych badaniach), konieczność stosowania leków ratunkowych i przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, zmiany w zakresie objawów ogólnych oraz liczba pacjentów ponownie hospitalizowanych z powodów psychiatrycznych, liczba pacjentów w remisji oraz po powrocie do zdrowia, stosowanie leków przeciwparkinsonowych — wskaźnik objawów pozapiramidowych, występowanie dyskinezy tardywnej, zmiany w odstępie QT, masie ciała i stężeniu prolaktyny, zmiany w ogólnym funkcjonowaniu i jakości życia, liczba uczestników, którzy przedwcześnie przerwali badanie z dowolnej przyczyny, sedacja.

Publikacja	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie schizofrenii ogółem			
Chow 2020 Źródło finansowania: Brak danych	Cel badania: Zbadanie częstości występowania akatyzji w przypadku dziewięciu nowszych SGA, w tym BRE, ARY i RYS u pacjentów ze schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym i dużym zaburzeniem depresyjnym Typ badania: RCT Sposób porównania interwencji: Metaanaliza Interwencja vs komparator: Nowsze preparaty SGA, (w tym BRE, ARY i RYS) vs SGA lub FGA lub placebo Data odcięcia: nie podano Liczba badań: 177	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub dużym zaburzeniem depresyjnym Kryteria wykluczenia: Wykluczano badania dotyczące pacjentów poniżej 18 r.ż. Liczba pacjentów: 58 069	Częstość występowania akatyzji
Demyttenaere 2019 Źródło finansowania: Brak	Cel badania: Porównanie częstości występowania akatyzji w przypadku stosowania nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych w monoterapii lub leczeniu wspomagającym u dorosłych pacjentów z ciężką chorobą psychiczną (tj. schizofrenią, zaburzeniem dwubiegunowym lub dużym zaburzeniem depresyjnym) Typ badania: RCT Sposób porównana interwencji: Metaanaliza Interwencja vs komparator: Nowsze preparaty SGA vs placebo lub aktywne leczenie Data odcięcia: październik 2018 r.	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci ze schizofrenią, chorobą dwubiegunową lub dużym zaburzeniem depresyjnym Kryteria wykluczenia: Brak danych	Częstość występowania akatyzji
Mohr 2022 Źródło finansowania: Projekty badawcze Uniwersytetu Karola w Pradze: PROGRES Q35 i PROGRES Q40 oraz czeskiego MZ: MH CZ - DRO (UHHK, 00179906)	Cel badania: Zbadanie różnic w skuteczności KAR, ARY i BRE w leczeniu zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. Typ badania: Podwójnie zaślepione RCT, przeglądy Sposób porównania interwencji: Analiza jakościowa Interwencja vs komparator: KAR, ARY, BRE vs inny lek lub PLA lub standardowe leczenie Data odcięcia: brak	Kryteria włączenia: Pacjenci z zaburzeniami neuropsychicznymi, w tym schizofrenią Kryteria wykluczenia: Brak danych	Skuteczność