



Rekomendacja nr 140/2024

z dnia 5 grudnia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Reagila (kariprazyna)
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią
po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii
pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Reagila (kariprazyna) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Oceniany wniosek dotyczy stosowania kariprazyny u dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

W leczeniu schizofrenii aktualnie dostępne są leki takie jak: amisulpryd, aripiprazol, breksiprazol, kłozapina, lurasydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon.

Przedstawiona analiza kliniczna nie dostarcza badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Reagila (kariprazyna) ze wszystkimi ww. komparatorami - lekami aktualnie finansowanymi w ocenianym wskazaniu.

W oparciu o dwa randomizowane badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kariprazyny (KAR), rysperydonu (RYS) i aripiprazolu (ARY), po 9 tyg. obserwacji, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, odnotowano:

- istotnie statystycznie mniejszą redukcję całkowitego wyniku w skali PANSS (KAR względem RYS);

- brak różnic w zakresie całkowitego wyniku w skali PANSS (KAR względem ARY).

Jednocześnie analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, w których stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. W przeglądach zwrócono uwagę na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami.

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) (Hahn 2019). Jednocześnie nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy KAR i BRE / OLA / KLO / RYS / ZYP / ARY / KWE w częstości występowania odpowiedzi na leczenie (McDonagh 2020).

Należy zauważyć, że w badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiada wnioskowanej, w szczególności z zakresie wymogu włączania pacjentów po nieskuteczności pozostałych leków przeciwpsychotycznych.

Zgodnie z oszacowaniami analizy minimalizacji kosztów (CMA) wnioskodawcy, przy uwzględnieniu RSS, średni roczny koszt terapii lekiem Reagila na jednego pacjenta wyniesie [redacted]

[redacted] Przy interpretacji powyższych wyników należy mieć jednak na uwadze, że wnioskodawca nie udowodnił równorzędności porównywanych terapii (co byłoby uzasadnieniem dla przeprowadzenia CMA).

Uwzględniono także, że prognozowany wzrost wydatków związany z finansowaniem produktu leczniczego Reagila (kariprazyna) z perspektywy NFZ, szacuje się na [redacted]

Odnalezione wytyczne postępowania medycznego zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów ze schizofrenią (wytyczne nie pozycjonują leków pod względem ich skuteczności, natomiast część z nich wskazuje jako preferowaną grupę leków drugiej generacji, w tym m.in. kariprazynę). Ponadto produkt leczniczy Reagila (kariprazyna) w leczeniu schizofrenii u dorosłych uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne wydane m.in. przez HAS, ZN, PBAC, CDA-AMC.

Przedmiot wniosku

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

- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337056; cena zbytu netto: [redacted]
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 3 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337155; cena zbytu netto: [redacted]
- Reagila, cariprazinum, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 kaps., GTIN: 05909991337230; cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę, w istniejącej grupie limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne – kariprazyna.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD:10 – F20) jest zaburzeniem psychicznym zaliczanym do grupy psychoz. Jest schorzeniem przewlekłym, o przebiegu epizodycznym – charakteryzuje się ostrymi zaburzeniami psychotycznymi występującymi okresowo między remisjami (okresami poprawy stanu chorego).

Schizofrenia charakteryzuje się objawami, które można podzielić na trzy główne kategorie: pozytywne (np. urojenia, omamy, dezorganizacja, myśli/mowy i zachowania), negatywne (np. błady efekt, anhedonia, awolucja, aspołeczność i alogia) i poznawcze (np. słabe funkcje wykonawcze, deficyty uwagi, problemy z pamięcią).

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).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na całym świecie ze schizofrenią zmagają 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 danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2023 roku liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 – schizofrenia – wynosiła 180 393.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji, tj. amisulpryd, aripiprazol, brekspiprazol, kłozapina, lurasydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, seryndol, sulpiryd i zyprazydon.

Wybór komparator jest prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Reagila (kariprazyna) jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych. Mechanizm działania kariprazyny nie jest dokładnie poznany.

Kariprazyna jest obecnie refundowana w leczeniu 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.

W 2021 r. produkt leczniczy Reagila znalazł się w wykazie leków o wysokiej wartości klinicznej (Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r.).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

W ocenie analizy klinicznej uwzględniono dwa wieloośrodkowe badania z randomizacją:

- Durgam 2014 – badanie dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny (KAR) względem placebo (PLC), przy czym dodatkowe ramię badania stanowił rysperydon (RYS); do badania włączono 729 dorosłych pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii;
- Durgam 2015 – badanie dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa kariprazyny (KAR) względem placebo (PLC), przy czym dodatkowe ramię badania stanowił aripiprazol (ARY); do badania włączono 617 dorosłych pacjentów z ostrym zaostrzeniem schizofrenii.

W obu badaniach mediana czasu obserwacji wynosiła 9 tygodni (w tym 6 tyg. aktywnego leczenia), natomiast pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył zmiany wyniku skali objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Zakres wartości dla ogólnego wyniku w skali PANSS wynosi od 30 do 210 pkt. Wyższy wynik oznacza nasilenie objawów i gorszy stan chorego.

Ocenę wiarygodności badań RCT Durgam 2014 i Durgam 2015 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego w większości domen określono jako nieznanne.

Ponadto, do analizy włączono 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.

Wg skali AMSTAR 2 przeglądy charakteryzowały się: krytycznie niską (Huhn 2019, Efthimiou 2024, McDonagh 2020, Chow 2020, Demyttenaere 2019, Mohr 2022), niską (Wu 2022 i Schneider-Thoma 2022), umiarkowaną (Pillinger 2020 i Ostuzzi 2022) i wysoką (Wu 2023) jakością.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej kariprazyny dotyczących analizowanej populacji.

Skuteczność

KAR vs RYS, badanie Durgam 2014

Odnotowano istotnie statystycznie (IS) mniejszą redukcję wyniku w skali PANSS (wynik całkowity i objawy pozytywne) w grupie KAR (wszystkie dawki tj. 1,5 mg/3,0 mg/4,5 mg) w porównaniu do grupy RYS (wynik na niekorzyść KAR). 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 $\geq 30\%$ 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.

KAR vs ARY, badanie Durgam 2015

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w zakresie zmiany wyniku całkowitego w skali PANSS oraz zmiany objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnych, depresyjnych i funkcji poznawczych według skali PANSS.

Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i ARY w ocenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Opracowania wtórne

- Hahn 2019

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).

- McDonagh 2020

Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami KAR i BRE/OLA/KLO/RYS/ZYP/ARY/KWE w częstoci 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%. Kariprzyna zajęła przedostatnie miejsce z wynikiem 18,5% według SUCRA.

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 przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

- Schneider-Thoma 2022

Wyniki porównań z placebo przedstawiono w postaci rankingu: najmniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu określono 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.

- 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.

Bezpieczeństwo

KAR vs RYS, badanie Durgam 2014

W ramieniu KAR średnio 35% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR w porównaniu do 28% w grupie RYS. 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 IS 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 RYS. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych (bezsennaść, objawy pozapiramidowe, ból głowy, akatyzyja, nudności, zawroty głowy, wymioty, lęk, zaparcia, $\geq 7\%$ wzrost masy ciała (BMI 25- <30 kg/m²) i $\geq 7\%$ wzrost masy ciała (BMI ≥ 30 kg/m²).

KAR vs ARY, badanie Durgam 2015

W ramieniu KAR średnio 36% pacjentów przerwało leczenie w grupie KAR w porównaniu do 25% w grupie ARY. Głównym powodem przerwania leczenia w badaniach było wycofanie zgody, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie.

Nudności i dyskomfort w jamie brzusznej występowały IS rzadziej w grupie KAR 3 mg/d w porównaniu do ARY, natomiast akatyzyja występowała IS 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, bezsennaść, 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.

Opracowania wtórne

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 akatyzyja. Oprócz akatyzyji, w grupie kariprazyny raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z bezsennaścią i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów.

ChPL

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kariprazyny w dawkach 1,5 – 6 mg były: akatyzyja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem dla wnioskowania z analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących kariprazynę ze wszystkimi komparatorami. We włączonych badaniach RCT założono

hipotezę superiority dla KAR/RYS/ARY vs PLC i nie przeprowadzono porównań dla KAR vs ARY/RYS. Jednocześnie analizę w dużej mierze oparto na wynikach opracowań wtórnych, w których stosowano różne metody porównań pośrednich, w tym metaanalizy sieciowe, które obarczone są ograniczeniami wynikającymi z założeń zastosowanej metody. W opracowaniach odnotowano wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami.

Ponadto 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

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

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta).

Ocenianą interwencją tj. karipazynę porównano z amisulprydem, aripiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

W analizie uwzględniono tylko koszty leków.

CMA

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

Ograniczenia

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 (bez zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

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

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności 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 [REDACTED]

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

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

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

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

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

- 2 408 pacjentów w I roku,
- 4 828 pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

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

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila wiązać się będzie ze wzrostem wydatków o ok.:

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

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Obliczenia własne

[REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych, niemniej oszacowana przez wnioskodawcę populacja jest zbliżona do oszacowań eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne wydane przez: European Psychiatric Association (EPA), American Psychiatric Association (APA), British Association for Psychopharmacology (BAP), Canadian Schizophrenia Guidelines i Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP).

W leczeniu schizofrenii zalecane jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych. U pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie zalecana jest klozapina (APA 2021). 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, powinien zatem w dużej mierze decydować o wyborze leku przeciwpsychotycznego, w miarę możliwości we współpracy z pacjentem (BAP 2019).

Wytyczne skupiające się na pacjentach z objawami negatywnymi i wpływie terapii na funkcje poznawcze preferencyjnie przedstawiają grupę leków drugiej generacji, do której należy kariprazyna (EPA 2021, EPA 2022, PTP 2019), natomiast rekomendacje wydane przez APA 2020, BAP 2019 i CSG 2017 nie wskazują leków przeciwpsychotycznych pierwszej ani drugiej generacji jako preferowanych.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych dotyczących produktu Reagila (kariprazyna) w leczeniu schizofrenii u dorosłych (AWTTC/AWMSG 2022, PBAC 2020, HAS 2019, SMC 2019, NCPE 2018, ZN 2018, 1 rekomendację pozytywną warunkowo – CDA-AMC 2024) oraz 1 ocenę korzyści klinicznej (G-BA/IQWiG).

W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na:

- 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 (CDA-AMC 2024, PBAC 2020).

W ocenie przeprowadzonej przez IQWiG stwierdzono brak dodatkowej korzyści kariprazyny w porównaniu do terapii porównawczych (amisulprid, aripiprazol, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon) oraz częściowo potwierdzoną niewielką dodatkową korzyść dla pacjentów stosujących kariprazynę w długoterminowej terapii z przewagą objawów negatywnych schizofrenii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Reagila (kariprazyna) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2631.2024.3.KKL, PLR.4500.2632.2024.2.KKL, PLR.4500.2630.2024.2.KKL), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 135/2024 z dnia 2 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Reagila (cariprazinum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.0.6.2024 Reagila (kariprazyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 135/2024 z dnia 2 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Reagila (cariprazinum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji