



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
przeciwpowrotowymi II generacji

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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,*

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpowrotowymi II generacji, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto zbliżającego koszty ocenianej terapii do kosztów najtańszych terapii alternatywnych lub pod warunkiem zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, który zbliży koszty ocenianej terapii do kosztów najtańszych terapii alternatywnych.

Uzasadnienie

Kariprazyna należy do grupy leków przeciwpowrotowych, stosowanych w leczeniu schizofrenii. Lek jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych oraz antagonistą serotoninowych. Wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Reagila obejmuje leczenie schizofrenii u pacjentów dorosłych.

W 2020 r. lek Reagila podlegał ocenie Agencji w ramach wniosku o objęcie refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2020 z dnia 23 października 2020 r. 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. W 2021 r. Rada Przejrzystości uznała produkt leczniczy Reagila za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej.

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek, stanowi rozszerzenie wskazania objętego refundacją od 1 listopada 2021 r., tj. leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Obecnie produkt leczniczy Reagila jest refundowany w ramach grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne – karyprazyna: w katalogu leków dostępnych w aptece na receptę (z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu) oraz w ramach katalogu leków bezpłatnych dla osób 65+.

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

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

Dowody naukowe

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. Włączono także 15 opracowań wtórnych.

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 $\geq 30\%$ 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.

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.

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 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 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 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 tego raportowano istotnie statystycznie większe zużycie leków przeciwparkinsonowych oraz istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z bezsennością i objawami pozapiramidowymi w porównaniu do wybranych komparatorów.

Ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio KAR ze wszystkimi uwzględnionymi komparatorami. W badaniach RCT 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.

Problem ekonomiczny

W świetle analizy minimalizacji kosztów (CMA) średni roczny koszt terapii lekiem Reagila na jednego pacjenta, przy uwzględnieniu RSS, będzie niższy od kosztu terapii z wykorzystaniem 3 komparatorów [REDAKTOWANE], a wyższy od kosztu dotyczącego 8 pozostałych komparatorów [REDAKTOWANE].

W analizie podstawowej uwzględniono ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ, które nie uwzględnia cen efektywnych. Kolejny scenariusz zakłada przyjęcie cen komparatorów na podstawie raportu refundacyjnego, co jednak również nie musi uwzględniać zwrotów na podstawie umów RSS.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących lek Reagila w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi 2 408 pacjentów w I. roku oraz 4 828 w II. roku analizy. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Reagila w ramach proponowanego wskazania będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania karyprazyny oraz komparatorów. Ograniczeniem analizy klinicznej jest jednak brak prawidłowo zaprojektowanych RCT dowodzących wyższości w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii karyprazyną w porównaniu do terapii refundowanymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
- W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 pozytywną warunkowo oraz 1 stwierdzającą występowanie dodatkowej korzyści klinicznej. W rekomendacjach zwrócono uwagę m.in. na skuteczność karyprazyny w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii czy możliwość stosowania wymiennie z innymi lekami atypowymi, ale też brak porównania z innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz brak istotności klinicznej. W rekomendacjach CDA-AMC 2024 i PBAC 2020 podkreślono, że koszt leczenia karyprazyną nie powinien przekraczać kosztów porównywanych terapii.

Uwaga Rady:

W świetle „Stanowiska PTP w sprawie opisu wskazań do refundacji leków Latuda oraz Rxulti” wskazanie „leczenie (...) po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji” powinno być rozumiane jako nieskuteczność co najmniej jednego leku przeciwpsychotycznego II generacji lub obecność przeciwwskazań do co najmniej jednego spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji, o ile nie występują przeciwwskazania do zastosowania produktu Latuda (lurazydon) lub Rxulti (brekspiprazol). Rada stoi na stanowisku, że wnioskowane wskazanie powinno być rozumiane w taki sam sposób, jak analogiczne zapisy odnoszące się do już refundowanych leków Latuda i Rxulti. Jako że tak sformułowane brzmienie wskazania sugeruje, iż wymagana jest nieskuteczność pozostałych leków przeciwpsychotycznych II generacji lub istnienie przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami z tej grupy, warto rozważyć doprecyzowanie, że chodzi o nieskuteczność co najmniej jednego leku lub przeciwwskazanie do terapii co najmniej jednym lekiem z tej grupy bądź wydanie stanowiska z oficjalną interpretacją organu wydającego decyzję refundacyjną.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.6.2024 „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”, data ukończenia: 21 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gedeon Richter 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 Richter Plc.