MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CARIPRAZINUM

INDICAȚIE: tratamentul schizofreniei la pacienții adulţi

Data depunerii dosarului	**14.09.2021**
Numărul dosarului	**15760**

PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cariprazinum

1.2. DC: Reagila 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg capsule

1.3 Cod ATC: N05AX15

1.4 Data eliberării APP: 13 iulie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Gedeon Richter Plc., Ungaria

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	***capsulă***			
Concentraţie	1,5 mg	3 mg	4,5 mg	6 mg
Calea de administrare	orală			
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere PVC/ PE/ PVDC/ Al x 28 capsule			

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	**Cutie cu blistere PVC/ PE/ PVDC/ Al x 28 capsule**			
Concentrație	1,5 mg	3 mg	4,5 mg	6 mg
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	267,99			
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	9,57			

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică : Reagila este indicat pentru tratamentul schizofreniei la pacienții adulţi.

Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată de cariprazină este de 1,5 mg, administrată o dată pe zi. Ulterior, doza poate fi crescută lent, cu câte 1,5 mg, la nevoie, până la o doză maximă de 6 mg pe zi. Doza minimă eficace trebuie menținută conform raționamentului clinic al medicului curant. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al cariprazinei și al metaboliților săi activi, modificările dozei nu vor fi reflectate pe deplin în plasmă timp de câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați în privința reacțiilor adverse și a răspunsului la tratament timp de câteva săptămâni de la inițierea tratamentului cu cariprazină și după fiecare modificare a dozei.

Trecerea de la un alt antipsihotic la cariprazină

Atunci când se trece de la un alt antipsihotic la cariprazină trebuie luată în considerare stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, cu întreruperea treptată a tratamentului anterior în timpul inițierii tratamentului cu cariprazină.

Trecerea de la cariprazină la un alt antipsihotic

Atunci când se trece de la cariprazină la un alt antipsihotic nu este necesară stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, tratamentul cu noul antipsihotic trebuie inițiat cu doza cea mai mică în timp ce tratamentul cu cariprazină este întrerupt. Trebuie luată în considerare reducerea concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei și metaboliților săi activi cu 50% în aproximativ o săptămână .

Doză omisă

Dacă omite o doză, pacientul trebuie să își administreze doza omisă cât mai curând posibil. Cu toate acestea, dacă se apropie ora administrării următoarei doze, doza uitată trebuie omisă, iar doza următoare trebuie administrată conform orarului obișnuit. Nu este recomandată administrarea unei doze duble pentru a compensa doza uitată.

Mod de administrare

Reagila se administrează pe cale orală, o dată pe zi, la aceeași oră, împreună cu sau fără alimente.

Consumul de alcool ar trebui evitat în timpul administrării cariprazinei.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei (ClCr) ≥ 30 ml/min și < 89 ml/min). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh între 5-9). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh între 10-15). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Datele disponibile privind pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani tratați cu cariprazină nu sunt suficiente pentru a stabili dacă răspunsul lor la tratament diferă de cel al pacienților mai tineri. Stabilirea dozei la un pacient în vârstă trebuie făcută cu mai multă prudență.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea administrării cariprazinei la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt date disponibile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

Avizul Comitetului de Transparenţă din 6 februarie 2019 consideră un ***beneficiu moderat*** al tehnologiei medicale pentru indicația „tratamentul schizofreniei la pacienții adulţi".

Având în vedere:

- superioritatea demonstrată a cariprazinei asupra episoadelor acute de schizofrenie versus placebo cu un efect modest asupra scorului de evaluare a simptomelor (-6 până la -10,4 puncte în funcție de dozele de cariprazină pe o scară cuprinsă între 30 și 210),
- superioritatea demonstrată în tratamentul de întreţinere asupra prevenirii recidivei la pacienții care au răspuns inițial la cariprazină comparativ cu placebo (24,8% față de 47,5% recidivă (HR = 0,45; 95% CI [0,28-0,73]),
- superioritatea demonstrată a cariprazinei asupra simptomelor negative ale schizofreniei versus risperidonă la 26 de săptămâni cu un efect mic și irelevant din punct de vedere clinic (-1,4 puncte pe o scară de la 7 la 49) și limitările metodologice din acest studiu (doza de risperidonă neoptimizată, scala de evaluare a simptomelor aleasă),

Comitetul consideră că REAGILA nu îmbunătățește beneficiu real (ASMR V) în tratamentul schizofreniei la adulți.

Locul lui REAGILA în raport cu alte antipsihotice nu este cunoscut datorită lipsei datelor comparative în tratamentul episoadelor de schizofrenie acută și prevenirea recăderilor schizofreniei. Comisia subliniază că, spre deosebire de alte antipsihotice, nici un studiu comparativ versus comparator activ nu a fost efectuat pentru tratamentul de întreținere al schizofreniei. În simptomele negative predominante ale schizofreniei, nu se păstrează superioritatea REAGILA faţă de risperidonă având în vedere efectul suplimentar minor observat și limitările metodologice ale studiului clinic (doza de risperidonă neoptimizată, scala de evaluare a simptomelor aleasă).

În concluzie, în ceea ce privește datele clinice disponibile, REAGILA este o alternativă la alte tratamente antipsihotice indicate în tratamentul schizofreniei la adulți.

NICE

Autoritatea de reglementare National Institute for Health and Care Excellence nu a postat pe site, până la data prezentei evaluări, un raport de evaluare al DC REAGILA pentru indicația de la punctul 1.9.

SMC

Conform avizului din 5 aprilie 2019, SMC ***a acceptat utilizarea în cadrul NHS Scotland*** a terapiei cu Reagila pentru indicația: tratamentul schizofreniei la pacienții adulți, ***cu restricții față de RCP***, respectiv ca terapie de linia a doua la pacienții la care simptomele predominant negative au fost identificate ca o caracteristică importantă.

La pacienții cu schizofrenie stabilă cu simptome predominant negative, cariprazina a îmbunătățit simptomele negative mai mult decât un alt antipsihotic de a doua generație.

IQWIG

Concluziile raportului de evaluare IQWIG finalizat la data de 12.07.2018 sunt următoarele:

- Datele utilizate pentru evaluarea beneficiului suplimentar al cariprazinei sunt disponibile numai pentru populația de pacienți cu schizofrenie și simptome predominant negative. Pentru această populație de pacienți, există un efect pozitiv în categoria simptomelor non-grave/non-severe/complicații secvențiale pentru nivelul de comportament psihosocial. Prin urmare, există un indiciu al unui ***beneficiu adăugat necuantificabil*** al cariprazinei în comparație cu terapia de comparație adecvată pentru această populație de pacienți.
- Compania nu a prezentat date utilizabile pentru ceilalți pacienți din populația țintă (pacienți fără simptome predominant negative). ***Beneficiul suplimentar nu este dovedit*** pentru această populație de pacienți. Acest lucru reprezintă o abatere de la evaluarea companiei, care a indicat un beneficiu suplimentar considerabil pentru pacienții cu simptome predominant negative în tratamentul pe termen lung.

G-BA

Decizia G-BA emisă la data de 4 octombrie 2018 concluzionează:

a) Pacienți adulți cu schizofrenie (tratament acut)

Terapia de comparație adecvată: amisulpridă sau aripiprazol sau olanzapină sau paliperidonă sau quetiapină sau risperidonă sau ziprasidonă - ***un beneficiu suplimentar nu este dovedit***.

b) Pacienți adulți cu schizofrenie (tratament pe termen lung)

b1) Pacienți adulți cu schizofrenie cu simptome predominant negative în tratament de lungă durată

Terapia de comparație adecvată: amisulpridă sau aripiprazol sau olanzapină sau paliperidonă sau quetiapină sau risperidonă sau ziprasidonă: ***indiciul unui beneficiu adăugat minor.***

b2) Pacienți adulți cu schizofrenie fără simptome predominant negative în tratament de lungă durată

Terapia de comparație adecvată: amisulpridă sau aripiprazol sau olanzapină sau paliperidonă sau quetiapină sau risperidonă sau ziprasidonă: ***un beneficiu suplimentar nu este dovedit.***

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cariprazinum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9 în **21** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie.

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:
(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă.

Solicitantul a depus la dosar ***autorizațiile de studii clinice și rapoartele finale*** care dovedesc derularea pe teritoriul României a 2 studii clinice pentru medicamentul cu DC REAGILA, după cum urmează:

• Studiul clinic nr. EudraCT: 2010-018404-81 (RGH-MD-04) cu titlul „Studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, de evaluare a eficacității și siguranței Cariprazinei în exacerbările acute ale schizofreniei", desfășurat în 7 clinici de pe teritoriul României: Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr.Alexandru Obregia" București (3 centre), Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova (2 centre), Spitalul Clinic de Urgență Militar „Dr. Ștefan Odobleja" Craiova, Spitalul Județean de Urgență Piatra Neamț, Spitalul Municipal Târgoviște, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Spitalul de Psihiatrie „Dr.Dh.Preda" Sibiu, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj, și Spitalul Clinic Județean Mureș;

• Studiul clinic nr. EudraCT: 2011-002048-29 (RGH-MD-06) cu titlul „Studiu clinic dublu-orb, placebo-controlat, cu grupuri paralele, de evaluare a Cariprazinei în prevenirea recăderii la pacienții cu schizofrenie", desfășurat în 5 clinici de pe teritoriul României: Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr.Alexandru Obregia" București (4 centre), SC Clubul Sănătății Câmpulung, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola" Iași (2 centre), Spitalul Județean de Urgență Târgoviște și Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța.

<u>Studiul clinic nr. EudraCT: 2010-018404-81 (RGH-MD-04)</u>

Studiu clinic multicentric, multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, cu doză fixă, care a evaluat eficacitatea și siguranța Cariprazinei în exacerbările acute ale schizofreniei la pacienții adulți care au avut un diagnostic primar de schizofrenie conform criteriilor din Manualul de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale, ediția a patra, text revizuit (DSM-IV-TR), cu cel puțin 1 an înainte de Vizita 1.

Pacienții au fost randomizați în 1 din cele 4 grupuri de tratament: placebo, cariprazină 3,0 mg/zi, cariprazină 6,0 mg/zi sau aripiprazol 10 mg/zi cu un raport de randomizare de 1:1:1:1. Studiul a durat 9 săptămâni: cu o perioadă

de wash-out (screening) de până la 7 zile, urmată de 6 săptămâni de tratament dublu-orb și o perioadă de siguranță de 2 săptămâni de fază de urmărire.

Pacienții care au încheiat 6 săptămâni de tratament dublu-orb au fost eligibili pentru a intra într-un studiu extins deschis (Studiul RGH-MD-11, studiu în curs).

Studiul a inclus pacienți de sex masculin sau feminin cu vârste cuprinse între 18 și 60 de ani, care au îndeplinit criteriile DSM-IV-TR pentru schizofrenie pe baza Interviului clinic structurat și au avut un scor total conform Scalei Sindromului Pozitiv și Negativ (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) ≥ 80 și ≤ 120 și o evaluare de cel puțin 4 (moderată) la cel puțin 2 dintre următoarele 4 simptome pozitive PANSS: iluzii, comportament halucinator, dezorganizare conceptuală și suspiciune/persecuție la Vizita 1 și Vizita 2.

Obiectivele studiului

Primar: Scorul total PANSS

Secundare: Clinical Global Impressions–Severity (CGI-S), siguranța și tolerabilitatea, analiza farmacogenetică și biobanking și farmacocinetica.

Datele de eficacitate

S-au observat îmbunătățiri semnificative statistic pentru grupul cu tratament cu cariprazină comparativ cu grupul de tratament cu placebo atât pentru parametrii de eficacitate primari, cât și pentru cei secundari folosind MMRM (modelul cu efecte mixte pentru măsurători repetate) cu o diferență mai mare observată pentru grupul de tratament cu cariprazină cu doza de 6,0 mg/zi.

Tabel nr.1. Modificări ale scorului total PANSS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului până la săptămâna 6 în cadrul studiului clinic RGH-MD-04 privind exacerbările acute ale schizofreniei – Populația ITT

	Media la momentul dinaintea inițierii tratamentului ± DS	*Modificarea LS mean (SE)*	*Diferența dintre tratament și placebo (ÎI 95%)*	*Valoarea p*
PANSS total (MMRM)				
Placebo	96,5 ± 9,1	–14,3 (1,5)	-	-
Cariprazină 3 mg/zi	96,1 ± 8,7	–20,2 (1,5)	–6,0 (–10,1, –1,9)	**0,0044**
Cariprazină 6 mg/zi	95,7 ± 9,4	–23,0 (1,5)	–8,8 (–12,9, –4,7)	**<0,0001**
Aripiprazol 10 mg/zi	95,6 ± 9,0	–21,2 (1,4)	–7,0 (–11,0, –2,9)	0,0008*

IÎ = Interval de încredere; ITT = Intenția de a trata; LS mean = media celor mai mici pătrate (least squares mean);
PANSS = Scala Sindromului Pozitiv și Negativ; *comparativ cu placebo

Tolerabilitate și siguranță

În timpul studiului au fost raportate două decese, însă evenimentele asociate cu decesele (sinucidere în cazul unui pacient și accident vascular cerebral ischemic și stop cardiac la celălalt) nu au fost considerate de investigator a avea legătură cu medicamentul evaluat.

În general, evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) au fost raportate la 66,7%, 61,3%, 71,3% și 65,8% dintre pacienții din grupurile de tratament cu placebo, cariprazină 3,0 mg/zi, cariprazină 6,0 mg/zi și respectiv, aripiprazol 10,0 mg/zi. TEAE obișnuite (raportate la cel puțin 5% dintre pacienții din grupele de tratament activ și la o incidență de cel puțin două ori față de pacienții tratați cu placebo) au fost acatizia în grupul de tratament cu cariprazină 6,0 mg/zi și disconfortul abdominal și greața în grupul de tratament cu aripiprazol 10,0 mg/zi. Au fost raportate EA grave la 17 pacienți în timpul fazei de tratament dublu-orb și a perioadei de urmărire de siguranță. Aproximativ jumătate dintre SAE au fost asociate cu agravarea schizofreniei și doar 1 a fost considerat legat de produsul experimental (tahicardie supraventriculară la un pacient care a primit cariprazină 3,0 mg/zi). Șaizeci și șase de pacienți au întrerupt studiul din cauza AE: schizofrenia și tulburarea psihotică au fost cele mai frecvente AE care au condus la întreruperea studiului (22 și respectiv, 9 pacienţi).

Au fost observate creșteri medii mai mari față de valoarea inițială a creatin-fosfokinazei (CPK) pentru grupurile de tratament cu cariprazină, datele au fost foarte variabile și medianele valorilor au fost similare pentru tratamentul cu placebo și cariprazină. Comparativ cu placebo, o proporție mai mare de pacienți din toate grupurile de tratament activ au avut valori PCS post inițiale pentru CPK (10,3% placebo, 17,5% cariprazină 3,0 mg/zi, 21,5% cariprazină 6,0 mg/zi și 18,3% aripiprazol 10,0 mg/zi). Au fost 4 pacienți cu valori CPK > 5000 U/L (1 cu cariprazină 3,0 mg/zi, 2 cu cariprazină 6,0 mg/zi, 1 cu aripiprazol 10,0 mg/zi); nu s-a observat o creștere concomitentă a mioglobinei urinare la acești pacienți. Nu au existat rapoarte despre apariția rabdomiolizei sau a sindromului neuroleptic malign în timpul studiului.

Modificările medii ale semnelor vitale au fost mici și similare între grupurile de tratament. Incidența hipotensiunii arteriale ortostatice a fost similară în grupurile de tratament cu placebo, cariprazină 6,0 mg/zi și aripiprazol 10,0 mg/zi, însă mai mare în grupul de tratament cu cariprazină 3,0 mg/zi. Procentul de pacienţi cu hipotensiune ortostatică în timpul fazei de tratament dublu-orb a fost 11,6% placebo, 17,8% cariprazină 3,0 mg/zi, 11,6% cariprazină 6,0 mg/zi și 11,0% aripiprazol 10,0 mg/zi.

Comparativ cu placebo, o proporție mai mare de pacienți din grupurile de tratament activ au avut tratament emergent pentru parkinsonism (2,7% placebo, 6,0% cariprazină 3,0 mg/zi, 11,0% cariprazină 6,0 mg/zi și 5,3% aripiprazol 10,0 mg/zi) și acatizie emergentă (5,4% placebo, 13,9% cariprazină 3,0 mg/zi, 15,5% cariprazină 6,0 mg/zi și 10,7% aripiprazol 10,0 mg/zi). Ideația suicidară a fost înregistrată utilizând scala C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) pentru 7 pacienți cu (4,7%) placebo, 3 cu (2,0%) cariprazină 3,0 mg/zi, 4 (2,6%) cu cariprazină 6,0 mg/zi și 4 (2,7%) pacienți cu aripiprazol 10,0 mg/zi.

Concluzii:

• S-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic față de placebo atât pentru cariprazină 3,0 mg/zi, cât și pentru cariprazină 6,0 mg/zi în ceea ce privește parametrii de eficacitate primari, cât cei secundari, în modificările scorului PANSS și ale scorului CGI-S de la valorile inițiale la valorile obținute în săptămâna 6.

• Cariprazina a fost în general bine tolerată, dar a fost asociată cu o incidență mai mare a valorilor extrapiramidale (EPS) și ale creatinin-fosfokinazei (CPK) comparativ cu placebo.

Rezultatele de eficacitate obținute din alte studii clinice care au evaluat eficacitatea și siguranța Cariprazinei în exacerbările acute ale schizofreniei, în cazul utilizării pe termen scurt, sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos.

Tabel nr.2. Modificări ale scorului total PANSS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului până la săptămâna 6 în cadrul studiilor privind exacerbările acute ale schizofreniei – Populația conform ITT

	Media la momentul dinaintea inițierii tratamentului ± DS	*Modificarea LS mean (SE)*	*Diferența dintre tratament și placebo (IÎ 95%)*	*Valoarea p*
PANSS total (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	–13,29 (1,82)	—	—
Cariprazină 1,5 mg/zi	97,1 ± 9,13	–21,27 (1,77)	–7,97 (–12,94, –3,01)	**0,0017**
Cariprazină 3 mg/zi	97,2 ± 8,66	–21,45 (1,74)	–8,16 (–13,09, –3,22)	**0,0013**
Cariprazină 4,5 mg/zi	96,7 ± 9,01	–23,77 (1,74)	–10,48 (–15,41, –5,55)	**<0,0001**
Risperidonă 4 mg/zi	98,1 ± 9,50	–29,27 (1,74)	–15,98 (–20,91, –11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	–16,0 (1,6)	—	—
Cariprazină 3 până la 6 mg/zi	96,3 ± 9,3	–22,8 (1,6)	–6,8 (–11,3, –2,4)	**0,0029**
Cariprazină 6 până la 9 mg/zi	96,3 ± 9,0	–25,9 (1,7)	–9,9 (–14,5, –5,3)	**<0,0001**

IÎ = Interval de încredere; ITT = Intenția de a trata; LS mean = media celor mai mici pătrate (least squares mean);
PANSS = Scala Sindromului Pozitiv și Negativ; *comparativ cu placebo

Studiul clinic nr. EudraCT: 2011-002048-29 (RGH-MD-06)

Studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, flexibil, cu doză fixă, de evaluare a eficacității și siguranței cariprazinei, comparativ cu placebo, în prevenirea recăderii la pacienții adulți care au avut un diagnostic primar de schizofrenie și au primit cariprazină în faza deschisă (OLP) a studiului.

Studiul a inclus pacienți de sex masculin sau feminin care: (a) au avut vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani; (b) au îndeplinit criteriile Manualului de diagnostic și statistică a tulburărilor mintale, ediția a patra, text revizuit, pentru

schizofrenie, pe baza interviului clinic structurat timp de cel puțin 1 an; (c) au avut un scor total de ≥ 70 și ≤ 120 pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ la Vizita 1 și Vizita 2; și (d) au avut o evaluare de cel puțin 4 (moderat) pentru cel puțin 2 din următoarele 4 simptome pozitive pe Scala Sindromului Pozitiv și Negativ: iluzii, comportament halucinator, dezorganizare conceptuală, suspiciune/persecuție la Vizita 1 și Vizita 2.

Durata tratamentului a inclus: o fază de screening de până la 7 zile, urmată de o fază de studiu deschis (RIP) de 8 săptămâni, un SP (populația de siguranță din faza de stabilizare, care a constat din toți pacienții din faza RIP) deschis de 12 săptămâni, o durată variabilă (26 până la 72 de săptămâni) a DBP (populația ITT din faza dublu-orb) și o fază de urmărire a siguranței de 4 săptămâni.

Criteriile de evaluare

Eficacitate: timpul până la recidiva primului simptom în timpul fazei DBP; Interviu clinic structurat pentru Scala Sindromului Pozitiv și Negativ; Impresii clinice globale – severitate; Impresii clinice globale – îmbunătăţiri; Scala de simptome negative cu 16 elemente; Scala de performanță personală și socială.

Siguranță: înregistrarea evenimentelor adverse (AE); parametrii clinici de laborator (hematologie, chimie, analize de urină, prolactină); parametrii semnelor vitale (inclusiv tensiunea arterială ortostatică); electrocardiograma; examenul fizic; examenul oftalmologic, Scala de evaluare a severității sinuciderii – Columbia și evaluări ale simptomelor extrapiramidale (Barnes Akathisia Rating Scale, Abnormal Involuntary Movement Scale și Scala Simpson-Angus).

Un număr total de 765 de pacienți au fost tratați cu cariprazină în faza deschisă de tratament; 200 de pacienți care au finalizat faza de tratament deschis a studiului au fost randomizați fie pentru tratamentul cu placebo (n = 99), fie pentru tratamentul cu cariprazină (n = 101) în faza de dublu-orb a studiului.

Proporția de pacienți care au încheiat perioada de tratament dublu-orb a fost similară pentru cele 2 grupe de tratament. Cu toate acestea, a fost observată o rată semnificativ mai mare de recădere în grupul placebo raportat la grupul cariprazinei.

Rezultatele de eficacitate: 47,5% dintre pacienții tratați cu placebo și 24,8% dintre pacienții tratați cu cariprazină au prezentat recidiva simptomelor schizofreniei. Timpul până la recidivă a fost semnificativ mai lung în grupul cu cariprazină decât în grupul placebo (p = 0,0010). Percentila 25 pentru timpul de recidivă a fost de 92 de zile la grupul placebo comparativ cu 224 de zile în grupul cariprazină. Pericolul de recidivă pentru pacienții tratați cu cariprazină a fost estimat a fi mai puțin de jumătate comparativ cu cel pentru pacienții tratați cu placebo (raport de risc și 95% CI, 0,45 [0,28, 0,73]).

Rezultatele de siguranță

În general, evenimentele adverse apărute la tratament (TEAE) au fost raportate pentru 80% dintre pacienți în faza de tratament deschis cu cariprazină, iar pentru 64,6% din grupul placebo și 74,3% din grupul cariprazină în timpul perioadei de tratament dublu-orb. Acatizia a fost cea mai frecvent raportată TEAE; cu toate acestea, relativ

puţini pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza acatiziei. Cele mai multe TEAE din faza de studiu deschis au fost raportate în timpul RIP (adică primele 8 săptămâni de tratament) și mai puține TEAE au fost raportate în cele 12 săptămâni ulterioare ale fazei SP.

Modificarea medie față de valoarea inițială a creatinfosfokinazei a fost de 51 U/L la sfârșitul fazei OLP și de 5,5 U/L în grupul cariprazinei și –20,2 U/L în grupul placebo la sfârșitul DBP. Un pacient a avut un TEAE de rabdomioliză, bazat pe creșterea creatinfosfokinazei > 77.000 U/L; pacientul a fost asimptomatic și nu a existat nicio dovadă a unei insuficiențe renale. Incidența valorilor creatinfosfokinazei > 1,5 × limita superioară a normalului în timpul DBP au fost similare pentru cele 2 grupuri de tratament.

Modificarea medie față de valoarea inițială la sfârșitul fazei OLP a fost ≤ 1,6 mm Hg pentru valorile tensiunii sistolice și diastolice. Modificări medii față de valoarea inițială pentru frecvența pulsului, tensiunea arterială și parametrii electrocardiografici au fost mici și similari pentru cele 2 grupuri de tratament ale fazei DBP. Niciun pacient nu a avut QTcF sau QTcB > 500 msec în timpul studiului.

Evaluarea datelor pe baza Columbia-Suicide Severity Rating Scale a indicat că n-a existat un risc crescut de suicid al terapiei cu cariprazină în timpul studiului. Comportamentul suicidar a fost raportat pentru 1 pacient, care a avut un istoric al unei tentative anterioare de sinucidere.

Concluzii

Studiul a demonstrat eficacitatea semnificativă statistic a cariprazinei în prevenirea recăderii simptomelor la pacienții cu schizofrenie. Expunerea pe termen lung la cariprazină a fost în general bine tolerată. S-a dovedit că cariprazina este sigură și bine tolerată; profilul de siguranță al acestui studiu a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiile clinice anterioare. Acatizia a fost cea mai des manifestată AE.

Eficacitatea în privința simptomelor de schizofrenie predominant negative – studiul clinic RGH-188-005

Eficacitatea cariprazinei în tratamentul simptomelor de schizofrenie predominant negative a fost investigată în cadrul unui studiu clinic multicentric, cu durata de 26 săptămâni, în dublu orb și controlat cu substanță activă. Cariprazina (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4,5 mg) a fost investigată comparativ cu risperidonă (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4 mg) la pacienții cu simptome persistente de schizofrenie predominant negative (n=461). 86% dintre pacienți aveau vârsta sub 55 ani, iar 54% din ei erau de sex masculin. Simptomele persistente predominant negative au fost definite ca simptome cu durata de cel puțin 6 luni, cu un nivel înalt de simptome negative și un nivel scăzut de simptome pozitive [(scor PANSS pentru simptome negative ≥24, un scor ≥4 la cel puțin 2 din cei 3 termeni PANSS (N1: interes plat, N4: lipsa motivației și N6: vorbire deficitară) și scor PANSS pentru simptome pozitive ≤ 19]. Au fost excluși pacienții cu simptome negative secundare, cum sunt simptome depresive moderate până la severe și parkinsonism (SEP) relevant clinic.

Ambele grupe de pacienți, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare statistic semnificativă în privința modificării principalului parametru de evaluare a eficacității, scorul PANSS pentru simptome negative, de la momentul dinaintea inițierii tratamentului (PANSS-FSNS), (p < 0,001). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic (p=0,002) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 14 (Tabelul 3). Pacienții din ambele grupuri, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare semnificativă statistic în privința modificării parametrului secundar de evaluare a eficacității, scorul total privind Performanța Personală și Socială (PPS), de la momentul dinaintea inițierii tratamentului (p < 0,001). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic (p < 0,001) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 10 (Tabelul 3).

Diferențele scalelor Clinical Global Impressions-Severity (p=0,005) și Clinical Global Impressions-Improvement (p < 0,001), precum și ratele de răspuns PANSS-FSNS (ameliorare PANSS-FSNS≥30% la săptămâna 26; p=0,003) au susținut rezultatele criteriilor principale și secundare finale de evaluare.

Tabelul 3. Rezumatul rezultatelor studiului RGH-188-005

Parametrul de evaluare a eficacității	cariprazină LS mean	risperidonă LS mean	Diferența estimată între tratamente	IÎ 95%	valoarea p
PANSS-FSNS la momentul dinaintea inițierii tratamentului	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS la săptămâna 26	18,5	19,6	-	-	-
Modificarea scorului PANSS-FSNS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP total la momentul dinaintea inițierii tratamentului	48,8	48,2	-	-	-
PSP total la săptămâna 26	64,0	59,7	-	-	-
Modificarea PSP total de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

4. Costurile terapiei

Conform OMS 1353/2020, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

*"c) **comparator** - **un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin*

Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, ***care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz****. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată";*

Anexa 2, secţiunea I, lit.A, punctul 23:

"1. ***Costul terapiei*** *- preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.* ***Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populational ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.*** *Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.*

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici".

Observaţie:

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costului terapiei, ***medicamentul inovativ*** cu ***DC Seroquel XR 150 mg (DCI Quetiapinum).*** Conform costului terapiei prezentat anterior, în cazul în care există pe piața farmaceutică generice pentru ***comparatorul*** ales, ***costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.***

Menționăm faptul că pentru DCI Quetiapinum, există mai multe generice compensate, iar genericul cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA este medicamentul cu DC Quetiapină ACCORD 150 mg. ***Prin urmare, nu vom valida calculul costului terapiei față de comparatorul inovativ Seroquel XR 150 mg.***

În tabelul nr.4 de mai jos, am prezentat calculul costului terapiei față de toți comparatorii relevanți rambursați în Listă. *În alegerea comparatorului s-au avut în vedere formele farmaceutice care pot fi administrate atât ca tratament de inițiere, cât și ca tratament de întreținere.*

Tabel nr. 4. Calculul costului terapiei față de comparatorii rambursați în Listă

Medicament	*Ambalaj*	*Concentrație /ambalaj*	*PAM/ ambalaj (lei)*	*PAM/ UT (lei)*	*Drec*	*Dmax*	*Cost anual (lei) Drec - Dmax*	*% costuri față de comparator Drec - Dmax*
REAGILA (Cariprazinum)	**Cutie x 28 cps**	**1,5 mg; 3mg; 4,5 mg; 6 mg**	**267,99**	**9,57**	**1,5 mg**	**6 mg**	**3493**	**-**
SEROQUEL XR (Quetiapinum)	***Cutie x 6 blist. x 10 compr. cu elib. prel.***	***150 mg***	***203,98***	***3,40***	***600 mg***	***750-800 mg***	***4964 - 6205***	***-29,63 – (-43,71)***
Quetiapină ACCORD (Quetiapinum)	Cutie x 6 blist. x 10 compr. cu elib. prel.	150 mg	62,27	1,04	600 mg	750-800 mg	**1519** - 1898	**129,95** – 84,04
RISPEN (Risperidonum)	Cutie x 5 blist.x 10 compr.film.	2 mg	37,22	0,74	4 mg	16 mg	**541** – 2161	**545,66** – 61,64
OLANZAPINA ACTAVIS (Olanzapinum)	Cutie x 30 compr. film.	10 mg	18,52	0,62	10 mg	20 mg	**227** – 453	**1438,77** – 671,08
ARIPIPRAZOLE ZENTIVA (Aripiprazolum)	Cutie x 28 compr.	10 mg	29,98	1.07	10 mg	30 mg	**391** – 1172	**793,35** – 198,04
EGLONYL (Sulpiridum)	Cutie x 12 compr.	200 mg	20,68	1,72	200 mg	1000 mg	**628** - 3139	**456,21** – 11,28
MIDORA (Amisulpridum)	Cutie x 30 compr.	200 mg	50,38	1,68	50-300 mg	1200 mg	**920** - 3680	**279,67** – (-5,08)
PARNIDO (Paliperidonum)	Cutie x 30 compr. cu elib.prel.	3 mg	126,26	4,21	6 mg	12 mg	**3074** - 6147	**13,63** – (-43,18)
ZYPSILA (Ziprasidonum)	Cutie x 6 blist. x 10 capsule	40 mg	184,57	3,08	40 mg	160 mg	**1125** - 4497	**210,49** – (-22,33)

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT - preț cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică
Drec – doza recomandată conform RCP; Dmax – doza maximă recomandată conform RCP

Pentru doza recomandată a comparatorilor, calculul costului terapiei relevă un ***impact bugetar pozitiv*** al terapiei cu DC Reagila.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	*7*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	*7*
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu additional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricţii comparativ cu RCP	*7*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	*25*
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă*	*45**
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 3% costuri faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	*0*
TOTAL	***70***

**Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.2 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, medicamentul cu ***DCI CARIPRAZINUM și DC REAGILA***, pentru indicația de la puntul 1.9 întrunește punctajul de ***includere condiționată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și*

denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C1, G15 Boli psihice (schizofrenie, tulburări schizotipale şi delirante, tulburări afective majore, tulburări psihotice acute şi boli psihice copii, autism, tulburări cu deficit de atenţie/hiperreactivitate).

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar exprimarea intenției de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI CARIPRAZINUM și DC REAGILA** pentru indicația: *„tratamentul schizofreniei la pacienții adulţi”.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP REAGILA (Reagila, INN-cariprazine (europa.eu))*
2. *HAS Franța-Aviz (Microsoft Word - REAGILA_PIC_INS_Avis3_CT16931 (has-sante.fr))*
3. *Aviz SMC (In Confidence (scottishmedicines.org.uk))*
4. *Raport IQWIG (A18-25 - Cariprazin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))*
5. *Decizie G-BA (Beschluss (g-ba.de))*

Raport finalizat in data de: 23.05.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu