

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2018-12-12

Nr. (118) AR -
3582

Kopija:
„Gedeon Richter“
office@richter.lt

į 2018-10-25 Nr.

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI REAGILA
(KARIPRAZINAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Gedeon Richter atstovybės Lietuvoje (toliau – Pareiškėjas) prašymą iš naujo įvertinti kariprazino (*Reagila*) terapinę vertę bei veikimo mechanizmo naujumą atsižvelgiant į gamintojo pateiktą papildomą medžiagą.

Tarnyba primena, kad kariprazinas yra skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems šizofrenija, gydyti.

2018 m. rugpjūčio mėn. įvertinus pateiktą paraišką nustatyta kariprazino terapinė vertė buvo 9 balai (3+6). Pirminio vertinimo protokolo pateikta išvada: kariprazinas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai yra būdingas toks pat veikimo mechanizmas kaip ir kitų šiuo metu kompensuojamųjų vaistinių preparatų ir yra priskiriamas tam pačiam ATC pogrupiui (ketvirtas lygmuo). Iš pateiktų klinikinių tyrimų nustatyta, kad kariprazinas statistiškai reikšmingai mažina neigiamų simptomų pasireiškimą lyginant su risperidonu, tačiau iš anksto numatytas neigiamų simptomų sumažėjimas tyrime nebuvo pasiektas. Tarnyba atkreipė dėmesį, kad šiuo metu rinkoje yra naujųjų antipsichozinių vaistų, kurie taip pat mažina neigiamuosius simptomus, tačiau kariprazinas su jais palygintas nebuvo.

Tarnyba primena, kad šizofrenijos neigiamuosius simptomus slopina šie Lietuvoje kompensuojami vaistai: amisulpridas, aripirazolas, klozapinas, olanzapinas, kvetiapinas, risperidonas, ziprazidonas,

Pareiškėjas 2018 m. spalio mėn. pateikė papildomos medžiagos siekiant iš naujo įvertinti kariprazino terapinę naudą ir preparato naujoviškumą:

1. Krause, Marc, et al. "Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis." *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* (2018): 1-15.
2. Stahl, Stephen M. "Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D3, D2, and D1 receptors." *CNS spectrums* 22.4 (2017): 305-311.
3. Stahl, Stephen M. "Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes." *CNS spectrums* 22.5 (2017): 375-384.
4. Stephen M. Stahl Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectrums*, Available on CJO 2016 doi:10.1017/S1092852916000043

Siekiant įrodyti kariprazino efektyvumą mažinant negatyvius šizofrenijos simptomus Pareiškėjas pateikė atliktą porinę atsitiktinių poveikių meta-analizę (*Krause et al. 2018*), kurios tikslas buvo įvertinti skirtingų antipsichotikų poveikį negatyviems šizofrenijos simptomams dvejose skirtingose pacientų grupėse: pirmoji gr. – vyraujantys negatyvieji šizofrenijos simptomai, antroji gr. – pacientai su stebimais negatyviais šizofrenijos simptomais. Pareiškėjas antipsichotinių vaistų poveikį lygino tarpusavy tik porose (pvz. olanzapinas vs. haloperidolis, kariprazinas vs. risperidonas, amisulpridas vs. placebo), bendras visų vaistų palyginamasis efektyvumas nebuvo atliktas, todėl negalima įvertinti kariprazino efektyvumo prieš kitus neuroleptikus. Svarbu atkreipti dėmesį, jog skirtingų porų tyrimuose buvo vartojamos skirtingos medikamentų dozės, todėl neįmanoma įvertinti netgi apie skirtingų vaistų, lygintų su placebo, tyrimus. Pareiškėjo pateikti tyrimai atlikti retrospektyviai, todėl jų skirstymas pagal negatyvių požymių vyravimą ne visada galėjo atspindėti esamą šizofrenija sergančių pacientų psichinę būklę.

Kituose Pareiškėjo pateiktuose straipsniuose (*Stahl et al. 2016 – 2017*), kuriuose aprašoma kariprazino antagonistinis poveikis dopamino D3 receptoriams, tačiau tiesioginių klinikinių tyrimų, įrodančių kariprazino terapinį pranašumą prieš kitus naujuosius neuroleptikus (taip pat antagonistiskai veikiančius D3 receptorių) atlikta nebuvo.

Tarnybos nuomone, naujų klinikinių tyrimų, tiesiogiai įrodančių kariprazino pranašumą prieš kitus naujuosius neuroleptikus atlikta nebuvo, todėl jo pranašumo prieš dabar kompensuojamus vaistus įrodyti negalima. Šiuo metu Lietuvoje jau kompensuojami naujieji neuroleptikai, kurie mažina negatyvius šizofrenijos simptomus ir veikia D3 receptorių juos blokuodami (tas pats ATC pogrupis, ketvirtas lygmuo), todėl kariprazino veikimo mechanizmas negali būti vertinamas kaip naujas. Tarnyba taip pat primena, kad gydant šizofreniją labai svarbu ne tik negatyviųjų, bet ir pozityviųjų simptomų (kliesediai, haliucinacijos) sumažėjimas, šiuo atveju kariprazinas pranašumo prieš kitus neuroleptikus neįrodė. Terapinis vertinimas išlieka nepakitęs – 9 balai (3+6).

CADTH (Kanada)	Nevertinta, nėra paraiškos. https://www.cadth.ca/search?keywords=reagila
SMC (Škotija)	Kol kas vertinimo nėra https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cariprazine-reagila-full-submission-smc2137/
HAS (Prancūzija)	Nevertinta, nėra paraiškos https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/en/recherche?portlet=c_39085&text=cariprazine&opSearch=&lang=en&portal=c_2566858
NICE (Jungtinė Karalystė)	Nevertinta, nėra paraiškos https://www.nice.org.uk/search?q=reagila
TLV (Švedija)	Reagila (cariprazine) for the treatment of adult schizophrenia is included in the high-cost protection with limitation from 18 May 2018. The restriction means that the drug

	<p>is only included in the high-cost protection for patients with predominant and severe negative symptoms despite treatment with antipsychotics. https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-05-21-reagila-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html</p>												
iQwig (Vokietija)	<p>Papildoma terapinē nauda neirodyta:</p> <p>Tabelle 2: Cariprazin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen</td> <td>Amisulprid oder Aripiprazol^b oder Olanzapin^b oder Paliperidon^b oder Quetiapin oder Risperidon^b oder Ziprasidon</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen</td> <td></td> <td> <p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation^c</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusatznutzen nicht belegt </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo, psycho- und / oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>b: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten ohne überwiegende Negativsymptomatik</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <p>https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-50-cariprazine-schizophrenia-addendum-to-commission-a18-25.10286.html</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol ^b oder Olanzapin ^b oder Paliperidon ^b oder Quetiapin oder Risperidon ^b oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt	2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen		<p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation^c</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusatznutzen nicht belegt
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens										
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol ^b oder Olanzapin ^b oder Paliperidon ^b oder Quetiapin oder Risperidon ^b oder Ziprasidon	Zusatznutzen nicht belegt										
2	Langzeitbehandlung / Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen		<p><i>Patientinnen und Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <p><i>weitere Patientinnen und Patienten der Zielpopulation^c</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusatznutzen nicht belegt 										

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdamtis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas