

**Rekomendacja nr 31/2015
z dnia 20 kwietnia 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify
Maintena, arypiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania
zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg,
1 fiol., we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których
uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem
w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych
w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy
chorego**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena, arypiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., EAN 5702157142200 we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, ze względu na wiarygodność przedstawionych opracowań.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu leczniczego Abilify Maintena we wnioskowanym wskazaniu z proponowaną ceną zbytu netto.

Przedstawione dowody wskazują na porównywalność terapii względem innych produktów leczniczych, w tym terapii o przedłużonym uwalnianiu, nie uzasadniają jednak zawężenia wskazania i nie zawierają wyczerpującego porównania pod względem ekonomicznym i finansowym względem istotnego w warunkach polskich komparatora, jakim jest arypiprazol w postaci doustnej (dostępne dowody naukowe wskazują na pewno na nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii wobec terapii z zastosowaniem doustnej formy leku, lecz zabrakło porównania kosztów terapii oraz oszacowania wpływu decyzji o objęciu refundacją arypiprazolu o przedłużonym uwalnianiu na budżet płatnika publicznego w przypadku zastępowania doustnego arypiprazolu). Porównanie kosztów miesięcznych obu terapii pozwala domniemywać o istotnym wzroście refundacji.

Przegląd literatury przeprowadzony podczas oceny wnioskowanej technologii wskazuje na wagę opieki psychiatrycznej, jako terapii skojarzonej w leczeniu zaburzeń psychotycznych, gdzie skuteczność farmakoterapii podnoszą równolegle prowadzone, np. działania psychoedukacyjne, terapia rodzinna, trening umiejętności i terapia poznawczo-behawioralna.

Biorąc zatem pod uwagę istotność problemu zdrowotnego oraz możliwość zapewnienia adekwatnej terapii pacjentom ze schizofrenią, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją ocenianej terapii pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zapewniać obniżenie kosztów terapii ARY LAI do kosztu terapii arypiprazolem w postaci doustnej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Abilify Maintena, arypiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., EAN 5702157142200 we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym i wskazaniem refundacyjnym, z ryczałtowym poziomem odpłatności dla pacjenta, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto wynosi

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Schizofrenia jest zaburzeniem psychicznym, które określić można jako zespół kliniczny lub zbiór objawów, które zazwyczaj występują razem. Jest schorzeniem przewlekłym i należy do tzw. zaburzeń psychotycznych – psychoz endogennych, czyli stanów charakteryzujących się zmienionym chorobowo, nieadekwatnym postrzeganiem, przeżywaniem, odbiorem i oceną rzeczywistości.

Przyczyny schizofrenii pozostają nieznane. Przyjmuje się, że w patogenezie tego zaburzenia mają znaczenie czynniki genetyczne, wczesne warunki środowiskowe, procesy socjologiczne i neurobiologiczne.

Do głównych objawów schizofrenii należą:

- postępująca utrata kontaktu ze światem i przewaga zainteresowania przeżyciami wewnętrznymi;
- zubożenie uczuciowe prowadzące do pustki uczuciowej i utraty związków emocjonalnych z otoczeniem;
- rozpad osobowości objawiający się brakiem kontaktu intelektualnego z rzeczywistością, brakiem zgodności treści uczuć i myśli, jednoczesnym występowaniem dwóch sprzecznych sądów, uczuć, lub dążeń, objawami wytwórczymi.

Objawy schizofrenii można podzielić na kilka grup:

- objawy pozytywne (wytwórcze) – to zaburzenia spostrzegania – (omamy) i zaburzenia myślenia (w tym urojenia);
- objawy negatywne – ograniczenie zakresu i różnorodności czynności psychicznych (stąd izolacja, apatia, brak inicjatywy itd.);
- objawy dezorganizacji – to niespójność i niedostosowanie czynności psychicznych;
- objawy afektywne – najczęściej depresyjne.

Według klasyfikacji DSM (używane w badaniach naukowych kryteria diagnostyczne schizofrenii DSM, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), występuje kilka postaci schizofrenii.

W zależności od przeważających objawów, wyróżnia się schizofrenię paranoidalną, hebefreniczną, katatoniczną, rezydualną i nieodróżnicowaną. Klasyfikacja ICD dodaje do tej listy postaci ponadto schizofrenię prostą, innego rodzaju, nieokreśloną oraz depresję psychotyczną, kiedy u chorego utrzymują się pojedyncze objawy zaburzeń schizofrenicznych i towarzyszą im objawy depresyjne. W Polsce najczęściej rozpoznawana jest postać paranoidalna.

Wyróżnia się kilka rodzajów zaburzeń schizofrenicznych, które mają inne leczenie i rokowanie:

- w schizofrenii paranoidalnej objawami dominującymi są urojenia (najczęściej o treści prześladowczej, niewierności, ksbnej, wielkościowej) i omamy (najczęściej słuchowe o treści grożącej lub rozkazującej);
- schizofrenia hebefreniczna charakteryzuje się dziecięcym i zdeorganizowanym zachowaniem chorego, jego uczuciowość jest płytka i niedopasowana do sytuacji, zaś jego wypowiedzi i zachowania są chaotyczne i bezcelowe;
- dla schizofrenii katatonicznej najbardziej charakterystyczny jest obraz zahamowania ruchowego, chory usztywnia się i przybiera nienaturalne pozycje (np. stanie na jednej nodze, unoszenie głowy powyżej poduszki), które utrzymuje przez godziny a nawet dni; w tym czasie chory nie przyjmuje posiłków stąd jest to stan zagrożenia życia; ten stan nazywany jest osłupieniem; osłupienie może być nagle przerwane gwałtownym pobudzeniem się chorego, które może być zagrożeniem dla życia lub zdrowia chorego lub jego otoczenia;
- schizofrenia prosta wyróżnia się brakiem objawów wytwórczych oraz powolnym lecz postępującym pogarszaniem się codziennego funkcjonowania pacjenta, jego wyników w pracy lub szkole; ta postać schizofrenii ma złe rokowanie;
- schizofrenia rezydualna lub inaczej ubytkowa to stan po wygaśnięciu schizofrenii, kiedy u chorego nie występują objawy wytwórcze, obecne są za to tzw. objawy negatywne (np. spowolnienie myślenia, mowy i ruchów, apatia, brak troski o wygląd, obniżenie uczuciowości).

Niezwykle istotne jest, że występowanie pojedynczego objawu któregośkolwiek z wymienionych zaburzeń schizofrenicznych nie jest równoznaczne z rozpoznaniem schizofrenii. Żeby rozpoznać schizofrenię jej objawy muszą być obecne przez pewien okres (1 miesiąc). Rozpoznanie powinien postawić wyłącznie lekarz psychiatra na podstawie wywiadu z pacjentem oraz zaobserwowanego zachowania, również zgłaszanego przez rodzinę.

Schizofrenia przebiega rzutami, tak choruje ok. 80 proc. pacjentów. Uznaje się, że 50 % chorych nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami lekarskimi, w przypadku chorych z rozpoznaniem schizofrenii częstość nieprzestrzegania zaleceń lekarskich jest większa i sięga nawet 90%.

U osób ze schizofrenią powszechne są problemy społeczne, takie jak długotrwałe bezrobocie, ubóstwo i bezdomność.

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Rokowanie

Oczekiwana długość życia pacjentów ze schizofrenią jest mniejsza o około 10–12 lat z powodu problemów ze zdrowiem fizycznym oraz sięgającego 10% wskaźnika samobójstw.

Wczesne rozpoznanie daje wyleczenie w 20-40%. Długotrwałą remisję objawów uzyskuje się u 33% chorych, długotrwałą wysoką jakością życia u 27%, u 13% pacjentów można uzyskać długotrwałą remisję w zakresie ogólnego funkcjonowania.

Z gorszą prognozą wiążą się wczesny wiek zachorowania, występowanie objawów negatywnych, nieadekwatne leczenie, brak współpracy chorego, niewłaściwe relacje z rodziną, toksykomanie.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Zapadalność na schizofrenię szacuje się według różnych źródeł na 15-30/100 tys. rocznie. Ryzyko zachorowania na schizofrenię w ciągu całego życia wynosi około 1%.

Początek zaburzenia występuje najczęściej we wczesnej dorosłości, najczęściej między 18 a 35 rokiem życia. Według różnych źródeł mężczyźni chorują 1,4 razy częściej niż kobiety. Początek choroby występuje typowo wcześniej u mężczyzn niż u kobiet, ze szczytem zachorowań u mężczyzn przypadającym na 20–28 rok życia, a u kobiet na 26–32.

W Polsce liczba pacjentów ze schizofrenią szacowana jest na ok. 400 tys.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu farmakologicznym stosuje się:

- leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (LPIG), stosowane od połowy ubiegłego wieku, których mechanizm działania związany jest z blokowaniem receptorów dopaminowych – głównie podklasy D2. Ograniczenie dostępu dopaminy do jej receptorów odpowiada za działanie przeciwpsychotyczne
- redukujące omamy i urojenia.
- leki przeciwpsychotyczne II generacji (atypowe) (LPIIG) najczęściej stosowane w farmakoterapii schizofrenii, których działanie przeciwdopaminowe jest słabsze, a mechanizm polega na blokowaniu przekaźnictwa serotoninowego – głównie mediowanego poprzez receptory 5HT podklasy 2A.

Leki atypowe z reguły są lepiej tolerowane przez pacjentów. Spośród leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii w Polsce dostępne są amisulpiryd, aripiprazol, kwetiapina, olanzapina, risperidon, sertindol, zyprazydon i klozapina. Niektóre spośród wymienionych terapii są dostępne i finansowane w formie iniekcyjnej.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia spośród, wskazanych do stosowania w leczeniu schizofrenii, domięśniowych leków o przedłużonym uwalnianiu refundacją objęte są olanzapina i risperidon.

W analizie alternatywnych technologii medycznych dla aripiprazolu w postaci iniekcyjnej wzięto pod uwagę następujące aspekty:

- Zarejestrowane wskazania dla olanzapiny i paliperydonu nie przewidują podania ich po doustnej terapii aripiprazolem.
- Spośród domięśniowych leków o przedłużonym uwalnianiu, jedynie w odniesieniu do risperidonu LAI można rozważyć porównanie z wnioskowaną technologią, ponieważ można podać go w tak zdefiniowanej grupie chorych.
- Natomiast w wytycznych praktyki klinicznej podkreśla się, że nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu, bez wyraźnego klinicznego uzasadnienia, z uwagi na ryzyko destabilizacji choroby, prowokację wystąpienia działań niepożądanych lub nawrotu objawów psychotycznych, więc w przypadku chorych ustabilizowanych na aripiprazolu w postaci doustnej należy w pierwszej kolejności rozważyć podanie aripiprazolu w postaci iniekcji. Ponieważ nie można wykluczyć, że u części pacjentów stosujących w Polsce aripiprazol doustny możliwe jest zastosowanie postaci iniekcyjnej tego leku, terapia ta powinna być rozważana jako komparator (w 2014 roku zrefundowano ok. 272 tys. opakowań aripiprazolu doustnego).
- Konsultant Krajowy do spraw psychiatrii prof. Piotr Gałęcki, w swojej opinii przedstawionej Agencji wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii „*najprawdopodobniej będzie zastępowało stosowanie doustnej formy leczenia aripiprazolem*”.

- Ponadto Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w swojej rekomendacji z 2014 roku dotyczącej oceny wnioskowanej technologii wskazuje, że w opinii kanadyjskiego komitetu ekspertów CDEC aripiprazol w formie doustnej powinien być także brany pod uwagę, jako komparator dla aripiprazolu o przedłużonym uwalnianiu, a brak tego porównania wskazuje jako ograniczenie przedstawionych oszacowań. Australijska Agencja PBAC również wskazała na konieczność przedstawienia oszacowań względem aripiprazolu w postaci doustnej, uzasadniając to faktem dostępności badań porównujących bezpośrednio obie terapie.
- Postać doustna aripiprazolu stanowi zatem drugi z komparatorów, który należało brać pod uwagę przy ocenie wnioskowanej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Uważa się, że mechanizm działania aripiprazolu w leczeniu schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I jest związany ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym w stosunku do receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a oraz antagonistycznym w stosunku do receptora serotoninowego 5HT2a. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych.

Wskazania do stosowania Abilify Maintena (ARY-LAI) obejmują leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 400 mg. Lek należy podawać raz w miesiącu, jako pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe, nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia.

Wniosek refundacyjny dotyczy leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

W obowiązującym Wykazie leków refundowanych finansowana jest doustna postać aripiprazolu Abilify, tabl., 15 mg, 28 tabl. (blist.) w ramach grupy limitowej 178.7, Leki przeciwpsychotyczne – aripiprazol; we wskazaniach: choroba afektywna dwubiegunowa, schizofrenia, i wydawana pacjentom za opłatą ryczałtową.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu o przedłużonym uwalnianiu (ARY LAI) wnioskodawca przeprowadził w porównaniu z lekami atypowymi (II generacji) o przedłużonym uwalnianiu: olanzapiną, risperidonem, paliperidonem oraz z aripiprazolem doustnym i placebo, na podstawie 14 badań pierwotnych.

Natomiast wybór komparatora uzasadnia porównanie wnioskowanej technologii wyłącznie z aripiprazolem doustnym (ARY ORAL) oraz z risperidonem o przedłużonym uwalnianiu (RIS LAI). Z tego względu w niniejszej rekomendacji odniesiono się wyłącznie do tych wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa, które zostało przeprowadzone na podstawie:

- 2 badań porównujących bezpośrednio aripiprazol LAI vs aripiprazol p. o. lub PLC:
 - z łączną populacją 1 065 pacjentów,
 - ocenionych na 3-4/5 pktów w skali Jadad,
 - z czasem obserwacji od 38 tyg. do 52 tyg,
 - z hipotezą *non-inferiority* i nieznaną.
- oraz 4 dla risperidonu:
 - risperidon vs paliperidon lub PLC,
 - z łączną populacją 2 421 pacjentów,
 - ocenionych na 3-5/5 punktów w skali Jadad,
 - z czasem obserwacji od 13 tyg. do 53 tyg,
 - z hipotezą *non-inferiority*.
 - Porównania wyników dla ARY LAI vs RIS LAI dokonano za pomocą metaanalizy sieciowej.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej: ARY LAI vs ARY ORAL

Wyniki porównania ARY LAI vs ARY ORAL wskazują na różnice istotne statystycznie w zakresie:

- redukcji wyniku na skali CGI-S MD=-0,18, 95%CI (-0,32; -0,04), p=0,0112.
- zmiany na skali CGI-I WMD (95% CI) = -0,39 (-0,59; -0,19), 0,0001.

Brak istotności statystycznej różnic wykazano w zakresie punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie,
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję,
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji,
- odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby.

Wyniki z zastosowaniem metaanalizy sieciowej dla porównania z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji wskazują na:

- istotną statystycznie przewagę ARY-LAI nad ARY-ORAL w zakresie:
 - odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w remisji, odpowiednio: OR=1,45, 95%CI (1,021; 2,076).
 - redukcji wyniku na skali CGI-S, WMD=-0,2058, 95%CI (-0,338; -0,072);
- oraz na brak istotnych statystycznie w zakresie występowania nawrotu choroby.

Wyniki z zastosowaniem metaanalizy sieciowej dla porównania z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji wskazują na

- istotną przewagę ARY-LAI nad ARY-ORAL odnotowaną w zakresie:
 - szansy ukończenia badania w stanie remisji jest IS większa OR=1,46, 95% CI (1,017; 2,090).
 - w zakresie redukcji wyniku na skali CGI-S, WMD=-0,2055, 95%CI (-0,338; -0,074).
- oraz na brak różnic istotnych statystycznie w zakresie szansy wystąpienia nawrotu choroby.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: ARY LAI vs ARY ORAL

Wyniki metaanalizy sieciowej porównań ARY-LAI z ARY ORAL z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji wskazują na:

Istotną statystycznie przewagę ARY-LAI w zakresie:

- przerwania badania ogółem, OR=0,685, 95%CI (0,484; 0,987),
- przerwania badania z przyczyn innych niż zdarzenia niepożądane OR=0,6473, 95%CI (0,420; 0,983),
- redukcji masy ciała WMD=-1,005, 95%CI (-1,801; -0,215).

Istotny statystycznie brak przewagi ARY-LAI w porównaniu z ARY-ORAL w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym 2,075 (1,316; 3,345).

Brak istotności statystycznej różnic wyników metaanalizy sieciowej porównań ARY-LAI z ARY-ORAL wykazano w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja, odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie schizofrenii, odsetka pacjentów, którzy zmniejszyli swoją masę ciała o co najmniej 7%,
- odsetka pacjentów, którzy zaobserwowali wzrost masy ciała,
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków
- redukcji wyniku na skali SAS,
- redukcji wyniku na skali AIMS,
- występowania parkinsonizmu.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej: ARY LAI vs RIS-LAI

Dla porównania ARY-LAI z RIS-LAI wyniki metaanalizy sieciowej porównań z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji wskazują na brak istotności statystycznej różnic w zakresie:

- występowania nawrotu choroby.
- odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w remisji.

Wyniki porównania pośredniego arypiprazolu LAI z rysperydonem LAI poprzez placebo i paliperydon LAI nie uzyskały znamienności statystycznej dla:

- nawrotu choroby,
- odsetka pacjentów, którzy ukończyli badanie w stanie remisji.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: ARY LAI vs RIS LAI

Wyniki metaanalizy sieciowej porównań ARY-LAI z RIS-LAI, z wykorzystaniem tylko badań o długim horyzoncie obserwacji wskazują na brak istotności statystycznej różnic wyników metaanalizy sieciowej porównań ARY-LAI z RIS-LAI w zakresie:

- nawrotu choroby
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- odsetka pacjentów, u których wystąpiła akatyzja,
- odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie schizofrenii,

- odsetka pacjentów, którzy zmniejszyli swoją masę ciała o co najmniej 7%,
- przerwania badania ogółem,
- przerwania badania z przyczyn innych niż zdarzenia,
- przyrostu masy ciała o co najmniej 7%,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym,
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznyc.

Wyniki metaanalizy sieciowej porównań ARY-LAI z RIS-LAI, z wykorzystaniem badań o długim i krótkim horyzoncie obserwacji wskazują na:

- przewagę ARY-LAI nad RIS-LAI w zakresie odsetka pacjentów, którzy zaobserwowali wzrost masy ciała $OR=1,069 \times 10^{-4}$ 95%CI (0,000; 0,219);
- brak istotności statystycznej w zakresie:
 - drżeń,
 - odsetka pacjentów, u których wystąpiło nasilenie schizofrenii,
 - akatyzi,
 - odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym wymagające stosowania leków antycholinergicznyc,
 - odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zespołem pozapiramidowym,
 - odsetka pacjentów, u których wystąpiła ciężka schizofrenia.

Wyniki porównania pośredniego ARY-LAI w porównaniu z RIS-LAI w zakresie bezpieczeństwa istotność statystyczną uzyskały tylko w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych, gdzie różnica ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego była niekorzystna dla ARY LAI (RD 0,12 95% CI (0,02; 0,22)).

Wyniki porównania pośredniego nie uzyskały istotności statystycznej dla:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- przerwania leczenia ogółem,
- przerwania leczenia z powodu ZN,
- przerwania leczenia z przyczyn innych niż ZN,
- wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$,
- zgonu,
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z EPS (ang. extrapyramidal symptoms);
- odsetka pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z EPS wymagające stosowania leków antycholinergicznyc,
- dyskinez późnych,
- bezsenności,
- bólu głowy,
- zapalenia jamy nosowej i gardła,
- niepokoju.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Abilify Maintena najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch badaniach produktu Abilify Maintena

prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obejmowały zwiększenie masy ciała (9,0%), akatyzję (7,9%), bezsenność (5,8%) i ból w miejscu podania (5,1%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wnioskowanej technologii dotyczą:

- prawdopodobieństwa podjęcia próby samobójczej,
- zaburzeń sercowo-naczyniowych,
- późnych dyskinez,
- złośliwego zespołu neuroleptycznego,
- drgawek,
- działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego,
- hiperglikemii i cukrzycy,
- patologicznego uzależnienia od hazardu,
- zwiększonej śmiertelności pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją,
- pacjentów z wydłużeniem odstępu QT.

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa aripiprazolu (produkt Abilify Maintena i Abilify) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków są to dane przedstawione w tzw. raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do 23 lipca 2014 roku odnotowano ogółem 229 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Abilify Maintena oraz 9 305 doniesień dla produktu Abilify (ogółem dla substancji czynnej aripiprazol odnotowano 10 703 zgłoszenia).

Większość zdarzeń dla produktu Abilify Maintena dotyczyła zaburzeń psychiatrycznych (154 zdarzenia), operacji i procedur medycznych (69 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (55 zdarzeń) oraz zaburzeń układu nerwowego (48 zdarzeń).

W przypadku produktu Abilify większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń układu nerwowego (3 366 zdarzeń), zaburzeń psychiatrycznych (2 967 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 533 zdarzeń) oraz wyników badań (1 505 zdarzeń).

Również w przypadku substancji czynnej aripiprazol najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia dotyczące zaburzeń układu nerwowego (3 924 zdarzeń), zaburzeń psychiatrycznych (3 525 zdarzeń), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 988 zdarzeń) oraz wyników badań (1 747 zdarzeń).

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Agencja zidentyfikowała publikację (*Antipsychotic Medication Alone versus Combined with Psychosocial Intervention on Outcomes of Early Stage Schizophrenia, Guo X. et al.*) wskazującą, że leki przeciwpsychotyczne są ograniczone w ich zdolności do poprawy ogólnego wyniku leczenia schizofrenii. Dopiero dołączenie terapii psychospołecznej może powodować większą poprawę wyników funkcjonalnych niż leczenie wyłącznie samymi lekami.

Publikacja jest 2010 roku i zawiera wyniki rocznego randomizowanego wielośrodkowego badania porównującego terapię lekami przeciwpsychotycznymi z farmakoterapią połączoną z terapią psychospołeczną w populacji 1268 pacjentów z wczesnym stadium schizofrenii.

Terapia psychospołeczna składała się z działań psychoedukacyjnych, terapii rodzinnej, treningu umiejętności i terapii poznawczo-behawioralnej, prowadzonych w 48 sesjach grupowych.

Obserwowano wskaźniki przerwania leczenia lub zmiany z jakiegokolwiek przyczyny, nawrotu choroby, remisji, ocenę wglądu w chorobę (insights), przestrzegania reżimu leczenia, jakości życia i funkcjonowania społecznego.

Wskaźnik przerwania leczenia lub zmiany leczenia z jakiegokolwiek powodu wyniósł 32,8% w grupie leczenia połączonego z terapią psychospołeczną i 46,8% w grupie samego leku. Porównania z leczeniem samymi lekami wykazały mniejsze ryzyko przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny dla terapii skojarzonej HR 0.62; 95% CI (0.52-0.74) $p < 0,001$, i niższe ryzyko nawrotu choroby HR, 0,57, 95% CI, 0.44-0.74; $p < 0,001$. Terapia skojarzona wykazała większą poprawę wglądu (insight) w chorobę ($p < 0,001$), funkcjonowania społecznego ($p = 0,002$), czynności dnia codziennego ($p < 0,001$) oraz w 4 obszarach jakości życia mierzonej przez kwestionariusz Medical Outcome Study Short-Form 36-item questionnaire (wszystkie wartości p -values < 0.02).

Znacząco wyższy odsetek pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z terapią psychospołeczną uzyskał zatrudnienie lub dostęp do edukacji ($p = 0,001$).

Założenia, które nie przystają do rzeczywistości płatnika publicznego i które sprawiają, że należy mieć ograniczone zaufanie do uzyskanych wyników:

- brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ARY LAI z refundowanym komparatorem rysperydonem LAI. Przeprowadzono metaanalizę sieciową długoterminowych badań pierwotnych, łącznie długo- i krótkoterminowych oraz porównania pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora, wyłącznie w oparciu o badania długoterminowe;
- uzyskane w ten sposób wyniki dostarczają bardzo skąpej informacji; w zakresie oceny skuteczności pozwalają na porównanie tylko dwóch punktów końcowych;
- w badaniach włączonych do analiz jest niewielka liczba wspólnych punktów końcowych dla których możliwe jest przeprowadzenie porównań;
- wyniki są trudne w interpretacji z uwagi na zróżnicowanie punktów końcowych zastosowanych w poszczególnych badaniach oraz zastosowane różne definicje punktów;
- pomimo wyodrębnienia wyników pochodzących wyłącznie z badań długoterminowych, horyzont czasowy włączonych badań pierwotnych jest zbyt krótki, by móc wiarygodnie wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania wnioskowanej technologii w horyzoncie życia pacjenta chorego na schizofrenię;
- badania oceniające komparator rysperydon LAI nie dotyczą populacji pacjentów stabilizowanych uprzednio aripiprazolem p.o.;
- występowały różnice w sposobie dawkowania leków; w poszczególnych badaniach pacjenci otrzymywali indywidualnie dopasowywaną dawkę leku: porównanie dla ARY-LAI z RIS-LAI przeprowadzono pomimo różnic w sposobie dawkowania leków, ze względu na brak odpowiednich badań dla komparatorów, w których pacjenci otrzymywaliby stałe dawki leków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentów dzielenia ryzyka.

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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii wnioskodawca przeprowadził z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjenta) w 10-letnim horyzoncie czasowym z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności w porównaniu do RIS LAI oraz OLA LAI. Wybór techniki analitycznej został umotywowany wpływem wnioskowanej technologii na jakość życia pacjentów z populacji docelowej, choć brak wyników skuteczności terapii względem tego punktu końcowego.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla porównania ARY-LAI vs. RYS-LAI, oszacowana wartość ICUR wynosi 71 tys. PLN/QALYG z perspektywy NFZ i 69 tys. PLN/QALYG z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 1 106,27 PLN z perspektywy NFZ i 1 110,63 PLN z perspektywy wspólnej.

Z uwagi na brak przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla porównania ARY LAI z ARY ORAL oraz biorąc pod uwagę na niewielkie różnice w efektach zdrowotnych obu terapii oraz działania w innych krajach, Agencja dokonała porównania kosztów obu terapii w miesięcznym horyzoncie czasowym, przy założeniu dawkowania ARY ORAL zgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego Abilify oraz danych dotyczących ceny urzędowej ARY ORAL zaczerpniętych z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ogłoszonego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Zastąpienie terapii ARY ORAL w dawce 15 mg i 30 mg dziennie terapią ARY LAI wymaga z perspektywy płatnika publicznego dopłacenia odpowiednio ok. 788 zł i 392 zł.

Wyniki analizy klinicznej nie wskazują na możliwe do uzyskania inkrementalne efekty zdrowotne wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast technologii komparatywnej ze względu na wątpliwości dotyczące uzyskanych efektów zdrowotnych oraz ze względu na długość horyzontu czasowego, który może nie odzwierciedlać faktycznych warunków związanych z terapią pacjenta chorego na schizofrenię. Zastosowanie techniki analitycznej zaproponowanej przez wnioskodawcę nie wydaje się słuszne ze względu na niewielką wartość inkrementalnych efektów zdrowotnych zastosowanych w analizie wnioskodawcy.

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. nr 122, poz.696 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.

Dla porównania ARY LAI vs ARY ORAL przedstawiono randomizowane badania kliniczne, które mogą wskazywać na wyższość wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem.

Z uwagi na brak badań RCT wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii ARY LAI nad refundowanym komparatorem RIS LAI oszacowano urzędową cenę zbytu w ten sposób, by koszt stosowania wnioskowanej do objęcia refundacją technologii nie był wyższy niż koszt technologii alternatywnej objętej refundacją.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji po uwzględnieniu kosztów podania maksymalna cena, przy której koszt stosowania leku Abilify Maintena jest nie wyższy od kosztu stosowania rysperydonu LAI, wynosi 909,94 PLN z perspektywy NFZ i 915,26 PLN z perspektywy wspólnej.

Wyliczona na podstawie średniej arytmetycznej urzędowej ceny zbytu komparatora, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ, dawkowaniem zgodnym z WHO oraz po uwzględnieniu uśrednionych kosztów podania leków, cena opakowania wnioskowanego produktu wynosi 847,50 zł.

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.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2015 - czerwiec 2016 roku).

W scenariuszu podstawowym założono arbitralnie, że:

- w pierwszym roku analizy populacja leczona aripiprazolem będzie równa 1/3 populacji leczonej rysperydonem, a w drugim roku populacje te będą sobie równe;
- rozkład procentowy udziału w rynku LAI nowego typu będzie przedstawiać się następująco: w 1 roku: ARY-LAI=21,24%, OLN-LAI=15,02%, RYS-LAI=63,73%, w 2 roku: ARY-LAI=40,85%, OLN-LAI=18,29%, RYS-LAI=40,85%;
- liczebność populacji nie ulegnie zmianie na skutek refundacji LAI, wzięto jednak pod uwagę trend wzrostowy w sprzedaży leków tego typu.

Według scenariusza istniejącego koszty płatnika publicznego związane z leczeniem schizofrenii lekami LAI nowego typu w 1 i 2 roku analizy to około 128,1 mln i 142,2 mln PLN.

Z przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet wynika, że wprowadzenie arypiprazolu na listę leków refundowanych, w ramach odrębnej grupy limitowej za odpłatnością ryczałtową w wariantcie podstawowym zmniejszy koszty ze strony płatnika publicznego w pierwszym i drugim roku od wprowadzenia refundacji odpowiednio o około 1,1 mln i 2,8 mln PLN. W wariantcie minimalnym i maksymalnym wskazano oszczędności odpowiednio: ok. 637 tys. i 910 tys. oraz 1,7 mln i 2,7 mln PLN.

Wnioskowanie na podstawie wyników przeprowadzonych analiz wnioskodawcy obarczone jest niepewnością wynikającą z:

- braku uwzględnienia ARY ORAL jako alternatywnej technologii medycznej, która będzie wypierana w pierwszej kolejności; taki scenariusz wynikać może chociażby z faktu, że już dziś część pacjentów, którzy są ustabilizowani na ARY ORAL może mieć rozważoną terapię ARY LAI. Zestawienie kosztów (w przybliżeniu) miesięcznej terapii arypiprazolu LAI z kosztem terapii ARY ORAL wskazuje, że wprowadzenie arypiprazolu LAI na listę leków refundowanych może spowodować wzrost kosztów leczenia pacjentów; przy założeniu zastąpienia połowy sprzedanych dziś opakowań ARY ORAL, wzrost wydatków płatnika publicznego może wynieść 107 ml zł.
- uwzględnienia olanzapiny LAI, która nie jest bezpośrednim komparatorem

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej, ponieważ w analizie wpływu na budżet wykazał oszczędności.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych praktyki postępowania w leczeniu schizofrenii zidentyfikowano 6 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów:

- NICE z 2014 roku wskazujące, że stosowanie domięśniowych leków przeciwpsychotycznych dłużej działających należy rozważyć:
 - u pacjentów którzy woleliby stosować lek w takiej postaci;
 - w sytuacji gdy priorytetem jest unikanie skrytego (zamierzonego lub nie) niestosowania się do leczenia

Ponadto wybór leku przeciwpsychotycznego jest indywidualny dla każdego pacjenta i powinien być poprzedzony wywiadem z pacjentem, omówieniem korzyści terapeutycznych, a także możliwych zdarzeń niepożądanych, w tym:

- metabolicznych (np. przyrost masy ciała, cukrzyca);
- pozapiramidowych (ataksja, dyskineza i dystonia);
- sercowo-naczyniowych (wydłużenie odcinka QT);
- hormonalnych (wzrost stężenia prolaktyny);

- innych (subiektywne odczucia związane ze stosowaniem leków).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2013:
 - w przypadku zaostrzenia lub nawrotu choroby należy rozważyć amisulpryd, olanzapinę lub rysperydon. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji. Należy wziąć pod uwagę wcześniej stosowane terapie i związane z nimi profil bezpieczeństwa.
 - w celu zapobiegania nawrotom choroby u osób w remisji zaleca się leczenie podtrzymujące przez co najmniej dwa lata, z rozważeniem zastosowania amisulprydu, olanzapiny lub rysperydonu. Alternatywnym leczeniem jest stosowanie chlorpromazyny lub innych leków pierwszej generacji; osobom, które wykazują chęć stosowania leków o przedłużonym działaniu lub tym mającym problem ze stosowaniem się do zaleceń lekarza należy zaproponować tego typu terapię podtrzymującą.
- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2013) -preparaty typu „depot” o przedłużonym uwalnianiu, powinny być stosowane u pacjentów, którzy wykazują chęć stosowania takiej terapii lub w przypadku, gdy istotnym elementem terapii jest uniknięcie niestosowania się do zaleceń lekarza.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2011 - wyróżniają dwa typy leków przeciwpsychotycznych: leki pierwszej generacji – typowe i leki drugiej generacji – atypowe. Spośród leków atypowych dostępne są w Kanadzie: aripiprazol, kłozapina, olanzapina, paliperydon, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, a z leków o przedłużonym działaniu, podawanych w iniekcji olanzapina, paliperydon i rysperydon. Ponadto, w Stanach Zjednoczonych dostępne są asenapina i iloperydon, a w Unii Europejskiej amisulpiryd i sulpiryd.
- Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji 2012:
 - Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w schizofrenii w iniekcjach domięśniowych:
 - -olanzapina o przedłużonym uwalnianiu –u chorych, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej;
 - -rysperydon o przedłużonym działaniu –w nawrocie objawów psychotycznych, u chorych, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości, lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy tych chorych przy leczeniu tymi lekami.
 - Stosowanie aripiprazolu - doustnie u chorych z objawami negatywnymi.
- British Association for Psychopharmacology BAP 2010 - preparaty w formie depot powinny być podawane w przypadku kiedy monitorowanie leczenia jest priorytetem w planie leczenia lub w przypadku gdy pacjent wyraża chęć bycia leczonym w ten sposób.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- CADTH 2014 - rekomenduje refundację długodziałającego aripiprazolu do wstrzyknięć w terapii podtrzymującej, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów odpowiadających na terapię doustnym aripiprazolem. Refundacja na takich samych warunkach jak innych długodziałających, atypowych leków przeciwpsychotycznych.

- Danish Medicines Agency 2014 - DMA rekomenduje finansowanie terapii arypiprazolem o przedłużonym działaniu stosowanym w iniekcji domięśniowej w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu arypiprazolem doustnym.
- Scottish Medicines Consortium 2014 - SMC rekomenduje finansowanie terapii Abilify Maintena w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze schizofrenią po ustabilizowaniu doustnym arypiprazolem.
- PBAC 2014 - rekomenduje refundację Abilify Maintena na podstawie minimalizacji kosztów względem paliperydonu LAI; zaznaczono brak wymienności terapii arypiprazolem LAI i olanzapiną LAI.
- HAS 2014 - uważa, że Abilify Maintena jest istotny w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ustabilizowanych za pomocą doustnego arypiprazolu.

Ponadto zgodnie z informacjami uzyskanymi od wnioskodawcy, produkt leczniczy Abilify Maintena jest refundowany:

- w 23 krajach UE,
- najczęściej z refundacją 100%..
- w żadnym kraju refundacja nie jest ograniczona,
- w żadnym nie jest też stosowany instrument podziału ryzyka.

Lek jest finansowany w 5 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Czechy, Węgry, Chorwacja, Portugalia, Słowenia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.02.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.110(3).2015.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Abilify Maintena, Arypiprazol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 1 fiol., EAN 5702157142200 we wskazaniu schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Abilify Maintena (arypiprazol), EAN 5702157142200, we wskazaniu: „schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2015 z dnia 20 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Abilify Maintena (arypiprazol), EAN 5702157142200, we wskazaniu: „schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Abilify Maintena (arypiprazol) we wskazaniu schizofrenia. Analiza weryfikacyjna Nr AOTMiT-OT-4350-7/2015.
3. <http://psychiatria.mp.pl/choroby/78549,schizofrenia>
4. <http://www.psychiatria.pl/arttykul/schizofrenia/566.html>
5. http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf
6. Cramer J.A., Rosenheck R.: Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. Psychiatr. Serv., 1998; 49: 196–201.

7. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M.J., Bilder R., Goldman R., Geisler S., et al.: Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999; 56: 241–247.
8. Weiden P.J., Olfson M.: Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1995; 21: 419–429.
9. Guo X., Zhai J., Liu Z., Fang M., Wang B., Wang C., et al.: Effect of antipsychotic medication alone vs combined with psychosocial intervention on outcomes of early-stage schizophrenia: a randomized, 1-year study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010; 67: 895–904.
10. http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0009/5778/npoz_zdrpub_03112011.pdf