

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO

DCI – Cariprazina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5732466	Reagila	14 cápsulas, 1.5 mg	Jaba Recordati, S.A.
5732474	Reagila	28 cápsulas, 1.5 mg	Jaba Recordati, S.A.
5732508	Reagila	14 cápsulas, 3 mg	Jaba Recordati, S.A.
5732516	Reagila	28 cápsulas, 3 mg	Jaba Recordati, S.A.
5732524	Reagila	28 cápsulas, 4.5 mg	Jaba Recordati, S.A.
5732532	Reagila	28 cápsulas, 6 mg	Jaba Recordati, S.A.

Data de autorização: 23/07/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim Não X

Classificação Farmacoterapêutica: 2.9.2 Anti psicóticos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Tratamento de esquizofrenia em doentes adultos.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas
(vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento de esquizofrenia em doentes adultos com sintomas negativos predominantes.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Reagila (cariprazina) foi avaliado para tratamento de doentes com esquizofrenia com sintomas negativos predominantes e baixo nível de sintomas positivos. Demonstrou-se que existe sugestão de comparabilidade entre cariprazina, olanzapina, e aripiprazol, e sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da cariprazina em relação à risperidona.

O custo da terapêutica com Reagila é inferior em 10% ao custo da terapêutica com o comparador selecionado.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O mecanismo de ação da cariprazina não é completamente conhecido. Porém, o efeito terapêutico da cariprazina poderá ser mediado através de uma combinação de atividade agonista parcial nos recetores dopaminérgicos D3 e D2 (valores Ki de 0,085-0,3 nM versus 0,49-0,71 nM respetivamente) e serotoninérgicos 5-HT1A (valores Ki de 1,4-2,6 nM) com atividade antagonista nos recetores serotoninérgicos 5-HT2B e 5-HT2A e histaminérgicos H1 (valores Ki de 0,58-1,1 nM, 18,8 nM e 23,3 nM, respetivamente). A cariprazina tem pouca afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT2Ce adrenérgicos α1 (valores Ki de 134 nM e 155 nM, respetivamente). A cariprazina não tem uma afinidade apreciável para os recetores muscarínicos colinérgicos (IC50 > 1000 nM). Os dois principais metabolitos ativos, a desmetil cariprazina e a didesmetil cariprazina, têm um perfil de ligação aos recetores in vitro e de atividade funcional semelhante ao medicamento precursor.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Adequação das apresentações à posologia	<p>Cumpe o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p>
Enquadramento legal	<p>Alínea d) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua redação atual</p>
Comparador selecionado	<p>aripiprazol (comprimido, 15 mg, 28 unidades)</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>Concluiu-se que, em doentes com esquizofrenia com sintomas negativos predominantes e baixo nível de sintomas positivos, existe sugestão de comparabilidade entre cariprazina, olanzapina, e aripiprazol, e sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável da cariprazina em relação à risperidona.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uma meta-análise em rede sugeriu que a cariprazina é comparável aos

restantes antipsicóticos em relação aos *outcomes* PANSS, PANSS-FSNS (sintomas negativos), recaídas a longo prazo, eventos adversos, e interrupção do tratamento por eventos adversos. Na escala PANSS a diferença média foi: cariprazina vs risperidona -0.9 (-3.0 a 1.2); cariprazina vs olanzapina 2.5 (-0.2 a 5.2); e cariprazina vs aripiprazole -1.3 (-3.4 a 0.8).

- Um estudo fase 3, aleatorizado, que compara cariprazina com risperidona no tratamento de doentes com esquizofrenia, com sintomas negativos predominantes e baixo nível de sintomas positivos, sugeriu que o uso de cariprazina originou uma maior variação na PANSS-FSNS desde os valores basais até a semana 26 ou final do tratamento que a risperidona: -8.63 pontos para cariprazina vs -7.16 pontos para risperidona; diferença média dos mínimos quadrados -1.46 (95% CI -2.39 to -0.53; p=0.0022; effect size 0.31).
- Variáveis resultado de segurança tanto de um estudo randomizado como de uma meta-análise em rede revelam comparabilidade entre cariprazina, risperidona, olanzapina, e aripiprazol, ainda que em relação à cariprazina uma maior proporção de descompensações agudas da esquizofrenia 15/230 (7%), em comparação com a risperidona 10/230 (4%), deve merecer atenção.
- Recomenda-se que o medicamento seja participado apenas no tratamento de doentes com esquizofrenia, com sintomas negativos predominantes e baixo nível de sintomas positivos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	DDD
Tipo de análise	Análise Comparativa de preços
Vantagem económica	O custo da terapêutica com Reagila é inferior em 10% ao custo da terapêutica com o comparador selecionado

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Relatório Farmacoterapêutico do Grupo de Avaliação da Evidência, INFARMED, I.P. Maio de 2017
3. Németh G., et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2017. 389(10074): p.1103-1113.
4. Fleischhacker, W. Wolfgang, and Georg Kemmler. "The Clinical Relevance of Percentage Improvements on the PANSS Score." *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 11, Nov. 2007, pp. 2435-36. Crossref, doi:10.1038/sj.npp.1301391
5. Meta-análise em rede não publicada assinada por Dr. Giorgio Reggiardo e data da de 25 de janeiro de 2019