

Lurazydon (Latuda[®]) w leczeniu schizofrenii

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2018

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy,

[REDACTED]: aktualizacja wyników,

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów,

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zamawiający

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	6
2 Metody	7
2.1 Strategia i technika analityczna	7
2.2 Perspektywa analizy	7
2.3 Horyzont czasowy	7
2.4 Populacja	7
2.5 Model	9
2.6 Parametry kliniczne	11
2.6.1 Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny	12
2.6.1.1 Pierwsze 6 tygodni terapii	12
2.6.1.2 Kolejne tygodnie terapii	13
2.6.2 Nawrót	14
2.6.3 Działania niepożądane	17
2.6.3.1 Objawy pozapiramidowe	17
2.6.3.2 Zwiększenie masy ciała	17
2.6.3.3 Cukrzyca	19
2.6.4 Zgony	20
2.7 Koszty	20
2.7.1 Koszt leków antypsychotycznych	21
2.7.2 Koszt zmiany terapii	23
2.7.3 Koszt nawrotu	23
2.7.4 Pozostałe koszty opieki medycznej	24
2.7.5 Koszt działań niepożądanych	25
2.8 Użyteczności stanu zdrowia	26
2.9 Zestawienie parametrów modelu	27
2.10 Analiza progowa	31
2.11 Analiza wrażliwości	31
2.12 Analiza probabilistyczna	33
2.13 Dyskontowanie	34
2.14 Walidacja	34
2.14.1 Walidacja wewnętrzna	34
2.14.2 Walidacja konwergencji	34
2.14.3 Walidacja zewnętrzna	36
3 Wyniki	39

3.1	Scenariusz podstawowy	39
3.2	Analiza wrażliwości	45
3.3	Analiza probabilistyczna	57
4	Ograniczenia.....	70
5	Dyskusja	72
6	Wnioski.....	73
7	Aneks	74
7.1	Modelowanie ryzyka nawrotu.....	74
7.2	Modelowanie ryzyka zaprzestania terapii w kolejnych tygodniach terapii.....	76
7.3	Wpływ zwiększenia masy ciała na występowanie cukrzycy	79
7.4	Tablice trwania życia	81
7.5	Koszty.....	82
7.5.1	Nawroty	82
7.5.2	Koszt zmiany terapii.....	84
7.5.3	Opieka medyczna.....	84
7.6	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	87
7.7	Przegląd systematyczny użyteczności	92
7.8	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	99
	Spis rycin	102
	Spis tabel	104
	Bibliografia	107

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjnego Akaikego (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjnego Schwartza (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CATIE	akronim badania (ang. <i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CrI	bayesowski przedział ufności (ang. <i>credible interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
EQ-5D	kwestionariusz badania jakości życia EQ-5D
EUFEST	akronim badania (ang. <i>European First-Episode Schizophrenia Trial</i>)
FGA	leki antypsychotyczne pierwszej generacji (ang. <i>first generation antipsychotics</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-e efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NICE DSU	<i>NICE Decision Support Unit</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>positive and negative syndrome scale</i>)
PEARL 3	akronim badania
PEARL 3 Ext	akronim badania
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RSWG	<i>Remission in Schizophrenia Working Group</i>
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGA	leki antypsychotyczne drugiej generacji (ang. <i>second generation antipsychotics</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>standardized mean difference</i>)
SMR	standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji lurazydonu (Latuda®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Lurazydon porównano z doustną terapią olanzapiną, kwetiapi-
ną i aripiprazolem.

Metody

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej (NFZ i pacjenta). Horyzont analizy obejmował 10 lat. Populację docelową stanowili dorośli pacjenci ze schizofrenią. Wykorzystano model Markowa uwzględniający takie stany zdrowia jak stan stabilny, stan niestabilny, nawrót oraz zgon. Źródłem skuteczności były badania odnalezione w ramach analizy klinicznej. Zużycie zasobów określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych opublikowanej na potrzeby wcześniejszej analizy dla schizofrenii złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Koszty jednostkowe świadczeń i leków określono na podstawie danych NFZ i Ministerstwa Zdrowia. Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Wykonano analizę probabilistyczną. W analizie uwzględniono użyteczności odnalezione w toku przeglądu. Przeprowadzono i opisano wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych lurazydonu.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że terapia lurazydonem wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z aripiprazolem i kwetiapi-
ną lurazydon pozwala na zwiększenie liczby dni bez nawrotu. Terapia lurazydonem wiąże się z mniejszą liczbą dni bez nawrotu w porównaniu z olanzapiną a dodatkowy efekt zdrowotny związany z terapią lurazydonem w porównaniu z olanzapiną wynika z lepszego profilu bezpieczeństwa lurazydonu. Koszty całkowite są większe w przypadku terapii lurazydonem, co wynika głównie z kosztów leków a w przypadku porównania z olanzapiną dodatkowo z kosztów leczenia nawrotów.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ z RSS wyniosła [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapi-
ną i olanzapiną. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej z RSS była mniejsza w porównaniu z perspektywą NFZ [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapi-
ną i olanzapiną.

Wartość ICUR z perspektywy NFZ bez RSS wyniosła 65 677,66 zł/QALY, 50 138,96 zł/QALY i 380 681,69 zł/QALY odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapi-
ną i olanzapiną. Wartość ICUR z perspektywy wspólnej bez RSS była mniejsza w porównaniu z perspektywą NFZ o 1 482,55 zł, 2 187,31 zł oraz o 1 517,30 zł odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapi-
ną i olanzapiną.

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

lurazydon, Latuda®, schizofrenia, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji lurazydonu (Latuda®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Efektywność kosztową lurazydonu porównano z efektywnością kosztową doustnej terapii aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią
Interwencja	Lurazydon (Latuda®)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • aripiprazol • kwetiapina, • olanzapina
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), gdzie analizowano iloraz inkrementalnych kosztów i zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Badanie PEARL 3 Ext wskazuje na większą skuteczność leczenia lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. W badaniu stwierdzono istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających remisję według kryteriów RSWG (61,9% vs 46,3%, $p < 0,05$) oraz istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia hospitalizacji (9,8% vs 23,1%, $p < 0,05$).

Leki stosowane w leczeniu schizofrenii różnią się wpływem na metabolizm pacjentów, co prowadzi m.in. do zwiększania masy ciała i pośrednio do rozwoju cukrzycy.

Schizofrenia nie jest chorobą śmiertelną, choć jej występowanie związane jest ze zmniejszeniem przewidywanej długości życia (Saha 2007, Brown 2010). Choroba w dużej mierze ma wpływ na jakość życia pacjenta.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęta technika analityczna jest uzasadniona.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę wykonano z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz NFZ i pacjenta (perspektywa wspólna).

Perspektywa wspólna uwzględniała koszty pacjenta wynikające z współpłacenia za leki oraz koszty prywatnej opieki zdrowotnej.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 10-letnim horyzoncie czasowym.

W niniejszej analizie modelowano ścieżkę leczenia pacjenta składającą się z 4 następujących po sobie terapii. Przyjęty horyzont analizy pozwala ocenić efektywność kosztową porównywanych interwencji. Wyniki w dłuższej perspektywie są obarczone większą niepewnością.

Horyzont 10-letni był zastosowany w ocenionym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) modelu dla preparatu Abilify Maintena. Nie było uwag Agencji do przyjętego horyzontu czasowego (AOTMiT 2015a). Ponadto horyzont 10-letni został wykorzystany w analizie przeprowadzonej przez NICE (NICE 2014).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu 10-letniego na horyzont 5-letni i 15-letni

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci ze schizofrenią, którzy mogą stosować lek zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Latuda® (ChPL Latuda®).

W modelu określono charakterystykę populacji poprzez podanie danych o:

- średnim wieku populacji,
- odsetku mężczyzn,
- średniej wartości całkowitego PANSS,
- średniej masie pacjenta,
- średniej wartości BMI (ang. *body mass index*).

Dane dotyczące charakterystyki populacji pochodziły z badania PEARL 3 z początku badania (Tab. 2, Tab. 3). Badanie wybrano jako źródło informacji o charakterystyce populacji, gdyż jest ono głównym źródłem danych o skuteczności lurazydonu względem istniejącej praktyki klinicznej. Badanie posiada fazę przedłużoną (12 miesięcy) a kontrolę w badaniu stanowi aktywne leczenie obecnie stosowanym lekiem w terapii schizofrenii.

Tab. 2. Odsetek mężczyzn w badaniu PEARL 3 na początku badania.

Grupa	n	N	%
Lurazydon 80 mg/dzień	96	125	76,80%
Lurazydon 160 mg/dzień	82	121	67,77%
Kwetiapina	77	119	64,71%
Placebo	77	121	63,64%
Wszystkie grupy razem	332	486	68,31%

Tab. 3. Wiek, całkowity wynik w skali PANSS, masa ciała oraz BMI w badaniu PEARL 3 na początku badania.

Grupa	N	Średnia	SD
Wiek [lata]			
Lurazydon 80 mg/dzień	125	36,2	10,9
Lurazydon 160 mg/dzień	121	37,9	11,3
Kwetiapina	119	37,4	10,4
Placebo	121	37,4	10,8
Wszystkie grupy razem	486	37,2	10,9
Wynik całkowity w skali PANSS			
Lurazydon 80 mg/dzień	125	97,7	9,7
Lurazydon 160 mg/dzień	121	97,5	11,8
Kwetiapina	119	97,7	10,2
Placebo	121	96,6	10,2
Wszystkie grupy razem	486	97,4	10,5
Masa ciała [kg]			
Lurazydon 80 mg/dzień	125	76,1	17,3
Lurazydon 160 mg/dzień	121	74,4	17,2
Kwetiapina	119	72,1	17
Placebo	121	75,85	16,3

Grupa	N	Średnia	SD
Wszystkie grupy razem	486	74,6	17,0
BMI [kg/m ²]			
Lurazydon 80 mg/dzień	125	25,7	4,95
Lurazydon 160 mg/dzień	121	25,6	4,85
Kwetiapina	119	25,5	5,2
Placebo	121	26,1	4,8
Wszystkie grupy razem	486	25,7	5,0

2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel dostarczonego przez zleceniodawcę raportu.

Struktura modelu zbudowana została na zasadzie modelu Markowa. Wyróżniono 5 stanów zdrowia:

- stan niestabilny,
- stan stabilny, w którym pacjent stosuje się do zaleceń terapeutycznych (przyjmuje leki),
- stan stabilny, w którym pacjent nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych (tj. pacjent zaprzestał stosowania leków),
- nawrót objawów choroby,
- zgon.

Struktura modelu jest zbieżna z innymi modelami ekonomicznymi do oceny efektywności kosztowej leków antypsychotycznych w schizofrenii. Modele wyróżniają stany zdrowia w zależności od występowania nawrotu i choroby stabilnej (remisja) (NICE 2014, AOTMiT 2015b).

Możliwości przejścia pomiędzy wyróżnionymi stanami zdrowia przedstawiono w formie ryciny (Ryc. 1). Pacjent rozpoczyna leczenie w stanie niestabilnym. Po 6 tygodniach leczenia może przejść do stanu stabilnego z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych lub zaprzestać stosowania leku i zmienić terapię. Zmiana terapii wiąże się z 6-tygodniowym cyklem przebywania w stanie niestabilnym związanym z rozpoczęciem nowej terapii. Założono, że pacjenci, którzy zaprzestają terapii w okresie późniejszym niż 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia rozpoczną kolejną terapię po wystąpieniu nawrotu. Do czasu wystąpienia nawrotu pacjent nie będzie przyjmował leków i będzie przebywał w stanie stabilnym bez przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Nawrót może wystąpić u pacjenta w stanie stabilnym bez względu czy przestrzega zaleceń terapeutycznych. Pacjent po wystąpieniu nawrotu może rozpocząć terapię innym lekiem antypsychotycznym. Z wszystkich stanów zdrowia wyróżnionych w modelu jest możliwe przejście do stanu pochłaniającego (zgon).

W modelu wyróżniono ponadto działania niepożądane terapii lekami antypsychotycznymi: występowanie objawów pozapiramidowych, zwiększenie masy ciała oraz zachorowanie na cukrzycę.

Podobnie jak w modelu AOTMiT 2015b wyróżniono linie terapii po zaprzestaniu stosowania lurazydonu lub komparatora. Ustalono, że kolejne linie (3) terapii będą takie same dla wszystkich ocenianych interwencji. Efektem takiego założenia jest zminimalizowanie wpływu sekwencji kolejnych linii leczenia na wyniki porównania między lurazydonem a komparatorami. Celem niniejszej analizy jest bowiem porównanie lurazydonu z komparatorami, a nie określenie optymalnej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów ze schizofrenią.

Po zakończeniu leczenia lurazydonem lub komparatorem pacjent będzie mógł otrzymać kolejno:

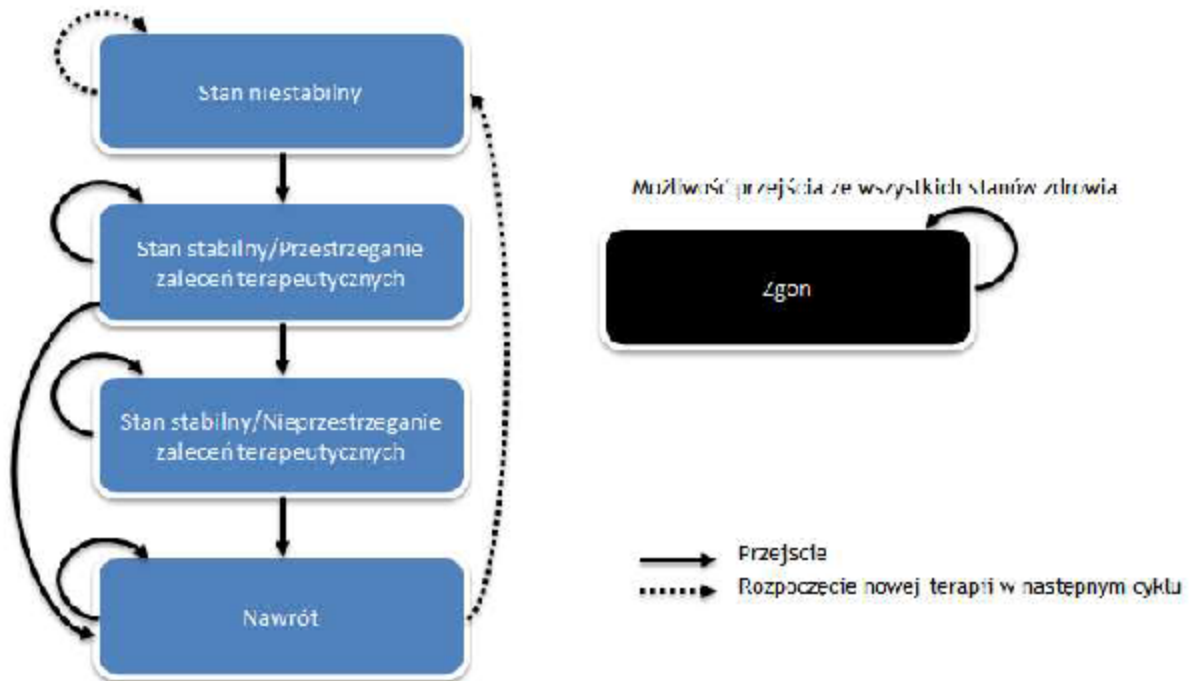
- amisulpryd,
- kłozapinę,
- risperidon + kłozapinę.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi NICE w I i II linii leczenia mogą być stosowane leki antypsychotyczne bez wyróżnienia konkretnego leku. Szkockie wytyczne natomiast wskazują, że u pacjentów z nawrotem są preferowane: amisulpryd, olanzapina lub risperidon (SIGN 2013). Wybrano amisulpryd z uwagi, że nie jest to komparator w niniejszej analizie. Taka sama ścieżka leczenia pacjentów została oceniona w analizach ekonomicznych lurazydonu złożonych do *All Wales Medicine Support Group* oraz *Scottish Medicine Consortium*. Ponadto polski ekspert kliniczny potwierdził stosowanie w praktyce amisulprydu w kolejnej linii leczenia. Zgodnie z wytycznymi NICE po nieskuteczności 2 leków antypsychotycznych zaleca się zastosowanie kłozapiny (NICE 2014). Szkockie wytyczne również zalecają stosowanie kłozapiny w schizofrenii opomej (SIGN 2013). U pacjentów nieodpowiadających na terapię kłozapiną można rozważyć zastosowanie terapii dodanej do kłozapiny (SIGN 2013). W modelu wprowadzono koszt terapii kłozapiną i risperidonem. Terapia risperidonem jest najtańszą spośród terapii lekami antypsychotycznymi 2 generacji uwzględnionymi w modelu.

Pominięcie kolejnych linii leczenia w modelu wiązałoby się z modelowaniem przebiegu choroby niezgodnym z praktyką kliniczną. W przypadku nieskuteczności jednego leku pacjent jest leczony innym lekiem antypsychotycznym, co wpływa na przebieg choroby.

Horyzont modelu został podzielony na 6-tygodniowe cykle. Długość cyklu wynikała z czasu obserwacji w badaniach klinicznych lurazydonu.

Ryc. 1. Struktura modelu.



2.6 Parametry kliniczne

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach klinicznych lurazydonu była zmiana PANSS na koniec 6 tygodnia leczenia.

W modelu do decyzji o kontynuacji lub zaprzestaniu leczenia wykorzystano ryzyko zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny jako bardziej odpowiadające praktyce klinicznej. Zaprzestanie leczenia jest głównym punktem końcowym pragmatycznych badań klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów ze schizofrenią (np. CATIE, EUFEST). W badaniu CATIE zidentyfikowano korelację między zaprzestaniem leczenia a skutecznością leczenia i jakością życia pacjenta. Stąd też zaprzestanie leczenia zawiera w sobie informacje o skuteczności terapii. Zaprzestanie leczenia jest jednym z ważniejszych parametrów modeli dotyczących przebiegu leczenia schizofrenii w tym modelu dla preparatu Abilify Maintena złożonego do AOTMiT (AOTMiT 2015b). Ponadto jest to pierwszorzędowny punkt końcowy oceniany w raportach Cochrane dotyczących schizofrenii (Leucht 2013, Datka 2016).

Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny jest również mocnym czynnikiem predykcynym wystąpienia nawrotu. W analizie Emsley 2013 zaobserwowano:

- bardzo dużą częstość nawrotów po zaprzestaniu leczenia, nawet w przypadku jednego epizodu w wywiadzie;
- że dłuższy okres leczenia przed zaprzestaniem terapii nie zmniejsza ryzyka nawrotu.

Biorąc pod uwagę powyższe w modelu ekonomicznym jako miarę skuteczności terapii wykorzystano zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu. Założono, że pacjent, który nie przerywa leczenia po pierwszych 6 tygodniach terapii kontynuuje leczenia osiągając stan stabilny do momentu wystąpienia nawrotu, zaprzestania leczenia lub zgonu.

W modelu uwzględniono działania niepożądane leków antypsychotycznych: występowanie objawów pozapiramidowych, zwiększenie masy ciała oraz zachorowanie na cukrzycę. Działania te wpływają na ogólny stan zdrowia w tym jakość życia pacjentów poddawanych terapii lekami antypsychotycznymi.

Założono, że zwiększenie masy ciała utrzymuje się w trakcie trwania terapii danym lekiem, natomiast objawy pozapiramidowe utrzymują się przez 3 miesiące. Takie założenia są zgodne z założeniami przyjętymi przez NICE (NICE 2014).

Odsetek pacjentów z cukrzycą będzie rósł z czasem zgodnie z przyjętymi ryzykiem zapaadalności.

Badanie PEARL 3 oraz jego faza przedłużona stanowią pierwszorzędowe źródło danych do modelu. Projekt badania jest zbliżony do praktyki klinicznej, tj. tylko pacjenci którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie po 6 tygodniach terapii mogli kontynuować leczenie w ramach fazy przedłużonej badania trwającej rok (PEARL 3 Ext). Ponadto w badaniu PEARL 3 Ext komparatorem dla lurazydonu jest leczenie aktywne (kwetiapina).

2.6.1 Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny

2.6.1.1 Pierwsze 6 tygodni terapii

Pierwsze 6 tygodni leczenia odpowiada fazie ostrej epizodu. Na koniec tego cyklu pacjenci mogli doświadczyć zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny. Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny po pierwszych 6 tygodniach leczenia dla lurazydonu i komparatorów zostało określone na podstawie wyników meta-analizy sieciowej przeprowadzonej na potrzeby analizy klinicznej (AK 2018).

Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia dla pozostałych leków stosowanych w leczeniu schizofrenii w modelu zostało określone na podstawie wartości ilorazu szans dla leków względem placebo z metaanalizy Leucht 2013.

Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia dla placebo (39,3%) pochodziło z badania PEARL 3 (ostatnie badanie III fazy), które było źródłem danych o skuteczności długoterminowej terapii.

Tab. 4. Iloraz szans dla zaprzestania leczenia w okresie do 6 tygodni od rozpoczęcia terapii.

Lek	OR vs placebo	95% Crl	Źródło
Oceniane interwencje			
Lurazydon	0,76	0,63; 0,91	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Arypiprazol	0,68	0,54; 0,84	
Kwetiapina	0,67	0,56; 0,80	
Olanzapina	0,49	0,42; 0,57	
Pozostałe leki			
Amisulpryd	0,43	0,32; 0,57	Leucht 2013
Klozapina	0,46	0,32; 0,65	
Risperidon	0,53	0,46; 0,60	
Klozapina z innym lekiem	0,46	0,32; 0,65	założenie: jak dla samej klozapiny z uwagi na brak danych

2.6.1.2 Kolejne tygodnie terapii

W dalszym horyzoncie czas do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny modelowano jako krzywą przeżycia. Źródłem danych dla lurazydonu i kwetiapiny było badanie PEARL 3 Ext. Krzywą ekstrapolowano zgodnie z rozkładem Weibulla. Metodykę doboru modelu parametrycznego szczegółowo opisano w aneksie 7.2. Na podstawie uzyskanej krzywej oszacowano prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia w cyklu.

Ryzyko zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny dla pozostałych leków określono poprzez wartość hazardu względnego w porównaniu z kwetiapiną.

W meta-analizie Leucht 2013 nie analizowano zaprzestania leczenia w badaniach długookresowych. Stąd też źródłem wartości HR jest:

- wartość HR z badań bezpośrednio porównujących lek z kwetiapiną (badanie CATIE), jeśli autorzy badania opublikowali tę wartość
- lub wykonane przez autorów modelu porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań.

Autorzy modelu zidentyfikowali i włączyli do porównania pośredniego 3 badania długookresowe (≥ 12 miesięcy):

- CATIE: 18-miesięczne uwzględniające grupę leczoną olanzapiną, kwetiapiną i risperidonem;
- Chrzanowski 2006: 12-miesięczne uwzględniające grupę leczoną aripiprazolem i olanzapiną;
- PEARL 3 Ext: 12-miesięczne uwzględniające grupę leczoną lurazydonem i kwetiapiną.

Na podstawie oszacowanej rocznej częstości zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu (Tab. 5) i wykonanego porównania pośredniego autorzy modelu oszacowali wartości HR dla ryzyka zaprzestania leczenia w kolejnych tygodniach terapii dla aripiprazolu (Tab. 6).

Badanie CATIE trwało 1,5 roku stąd też częstość zaprzestania leczenia została przeszacowana na roczną. Wartość rocznej częstości zaprzestania leczenia dla aripiprazolu została oszacowana poprzez pomnożenie rocznej częstości dla olanzapiny z badania CATIE o wartość względną z badania Chrzanowski 2006 między aripiprazolem a olanzapiną. Wartość HR dla aripiprazolu uzyskano poprzez podzielenie oszacowanej rocznej częstości zaprzestania leczenia dla aripiprazolu i kwetiapiny.

Tab. 5. Roczna częstość zaprzestania leczenia oszacowana na podstawie 3 badań długookresowych (≥ 12 miesięcy) (Rajgopal 2012).

Aripiprazol	Kwetiapina	Olanzapina
66,2%	67,8%	49,1%

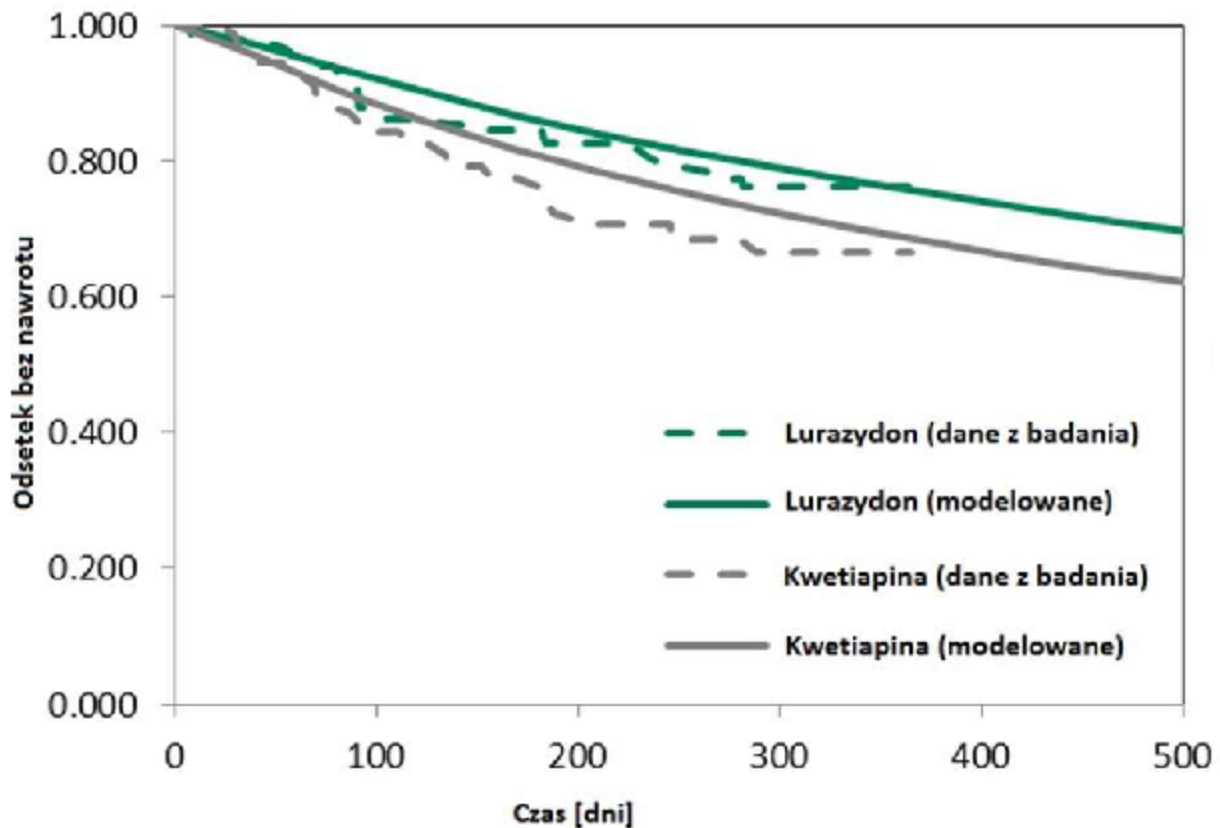
Tab. 6. Hazard względny dla zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu w kolejnych tygodniach terapii w porównaniu z kwetiapiną.

Lek	HR vs kwetiapina	Źródło/komentarz
Oceniane interwencje		
Lurazydon	0,723*	Wartość zamieszczona poglądowo. Ryzyko zaprzestania leczenia modelowano bezpośrednio z krzywej wyznaczonej na podstawie danych pojedynczych pacjentów
Arypiprazol	0,976	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu
Kwetiapina	1,000	Wartość zamieszczona poglądowo. Ryzyko zaprzestania leczenia modelowano bezpośrednio z krzywej wyznaczonej na podstawie danych pojedynczych pacjentów
Olanzapina	0,630	Wartość HR opublikowana w badaniu CATIE
Pozostałe leki		
Amisulpryd	1,000	Założono, że ryzyko zaprzestania leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Klozapina	1,000	Założono, że ryzyko zaprzestania leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Risperidon	0,840	Wartość HR opublikowana w badaniu CATIE
Klozapina z innym lekiem	1,000	Założono, że ryzyko zaprzestania leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań

2.6.2 Nawrót

Ryzyko nawrotu dla lurazydonu i kwetiapiny zostało określone na podstawie danych z badania PEARL 3 Ext. Wykorzystano dane pojedynczych pacjentów, do których dopasowano model parametryczny przeżycia. Krzywą ekstrapolowano w horyzoncie analizy. Metodyka dopasowania modelu parametrycznego przeżycia była zgodna z wytycznymi NICE DSU 2013. Krzywą modelowano zgodnie z rozkładem log-normalnym. Modelowana krzywa dla ryzyka nawrotu została zamieszczona na Ryc. 2. Szczegóły dotyczące modelowania krzywej zamieszczono w aneksie 7.1.

Ryc. 2. Ryzyko nawrotu w badaniu PEARL 3 Ext oraz ekstrapolacja ryzyka nawrotu.



Meta-analiza Leucht 2013 nie uwzględniała badań długookresowych stąd też źródłem danych o ryzyku nawrotu dla pozostałych leków w modelu będą wykonane porównania pośrednie z wykorzystaniem badań długookresowych zidentyfikowanych przez autorów modelu.

Nie zidentyfikowano badań długookresowych komparatorów (≥ 12 miesięcy) oceniających występowanie nawrotu, które pozwoliłyby na porównanie z lurazydonem. Wystąpienie nawrotu najczęściej wiąże się z wystąpieniem hospitalizacji. Zgodnie z opinią ekspertów 90% chorych z nawrotem jest hospitalizowanych (AOTMiT 2015b). Autorzy modelu zidentyfikowali 3 badania długookresowe pozwalające na porównanie lurazydonu z komparatorami. Dwa badania oceniały wystąpienie hospitalizacji (PEARL 3 Ext, CATIE). W jednym nie oceniono występowania hospitalizacji, natomiast zamieszczono informację o skuteczności terapii pod postacią punktu końcowego zaprzestanie leczenie z powodu braku skuteczności (Chrzanowski 2006).

Wartość hazardu wyznaczono względem kwetiapiny z uwagi na podstawowe źródło danych do modelu jakim było badanie długookresowe lurazydonu PEARL 3 Ext.

Założono, że hazard względny dla ryzyka hospitalizacji (a w przypadku 1 badania zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności) będzie odpowiadał hazardowi względnemu wystąpienia nawrotu. W przeglądzie Cochrane oceniającym nawroty włączono i meta-analizowano badania o różnych definicjach nawrotu, w tym badania, które nawrót definiowały jako wystąpienie hospitalizacji (Leucht 2012). Wystąpienie nawrotu jest wynikiem braku skuteczności leczenia i wiąże się ze zmianą terapii.

Metodyka oszacowania wartości HR dla nawrotu była tożsama z zastosowaną podczas szacowania HR dla ryzyka zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu w dłuższej perspektywie (patrz rozdział 2.6.1.2).

W badaniu PEARL 3 Ext oceniono zarówno ryzyko hospitalizacji jak i ryzyko nawrotu. Wartość hazardu względnego dla hospitalizacji była korzystniejsza dla lurazydonu w porównaniu do hazardu względnego dla nawrotu. W modelu krzywą dla lurazydonu i kwetiapiny modelowano jako krzywą ryzyka nawrotu, stąd też przyjęte założenie można uznać za konserwatywne.

Wartość hazardu względnego dla ryzyka hospitalizacji (Tab. 8) oszacowano na podstawie rocznej częstości hospitalizacji (Tab. 7).

Tab. 7. Roczna częstość hospitalizacji oszacowana na podstawie 3 badań długookresowych (≥12 miesięcy) (Rajagopalan 2012).

Arypirazol	Kwetiapina	Olanzapina	Risperidon
14,4%	14,0%	7,8%	10,5%

Tab. 8. Wartości hazardu względnego dla ryzyka nawrotu wprowadzone do modelu na podstawie hazardu względnego dla ryzyka hospitalizacji.

Lek	HR vs kwetiapina	Komentarz
Oceniane interwencje		
Lurazydon	0,685*	Wartość zamieszczona poglądowo. Ryzyko nawrotu modelowano bezpośrednio z krzywej wyznaczonej na podstawie danych pojedynczych danych pacjentów
Arypirazol	1,029	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu
Kwetiapina	1,000	Ryzyko nawrotu modelowano bezpośrednio z krzywej wyznaczonej na podstawie danych pojedynczych danych pacjentów
Olanzapina	0,557	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu z uwagi na brak wartości HR dla tego punktu końcowego w badaniu CATIE
Pozostałe leki		
Amisulpryd	1,000	Założono, że ryzyko nawrotu jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Klozapina	1,000	
Risperidon	0,750	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu z uwagi na brak wartości HR dla tego punktu końcowego w badaniu CATIE
Klozapina z innym lekiem	1,000	Założono, że ryzyko nawrotu jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań

* nawrót w modelu dla lurazydonu i kwetiapiny modelowano na podstawie krzywej parametrycznej dopasowanej do danych pojedynczych pacjentów. Wartość HR odbiega od podanej w badaniu z uwagi na sposób analizy danych, tj. dopasowanie krzywych parametrycznych, oraz analizę danych z badania z kowariantami dla płci i wieku.

2.6.3 Działania niepożądane

2.6.3.1 Objawy pozapiramidowe

Zgodnie z informacją z publikacji Leucht 2013 objawy pozapiramidowe zdefiniowano jako stosowanie leków przeciwparkinsonowych. Leki antycholinergiczne są stosowane w leczeniu EPS. Tym samym definicję objawów pozapiramidowych przyjęto za występującą w niezależnej meta-analizie Leucht 2013, tj. stosowanie leków przeciwparkinsonowych (antycholinergicznych). Umożliwia to spójną analizę występowania takich zdarzeń dla wszystkich leków uwzględnionych w modelu.

W oszacowaniu prawdopodobieństwa objawów pozapiramidowych dla leków wykorzystano prawdopodobieństwo tych zdarzeń występujące w ramieniu placebo badania PEARL 3 (ostatnie badanie III fazy), które było źródłem danych o skuteczności długoterminowej terapii. Ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych dla placebo wynosi 0,8%. Wartość ilorazu szans względem placebo podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9. Iloraz szans dla występowania objawów pozapiramidowych.

Lek	OR vs placebo	95% CrI	Źródło
Oceniane interwencje			
Lurazydon	2,73	2,03; 3,54	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Arypiprazol	1,37	0,66; 2,38	
Kwetiapina	1,11	0,68; 1,66	
Olanzapina	1,24	0,84; 1,70	
Pozostałe leki			
Amisulpryd	1,60	0,88; 2,65	Leucht 2013
Klozapina	0,30	0,12; 0,62	
Risperidon	2,09	1,54; 2,78	
Klozapina z innym lekiem	0,30	0,12; 0,62	założenie: jak dla samej klozapiny z uwagi na brak danych

2.6.3.2 Zwiększenie masy ciała

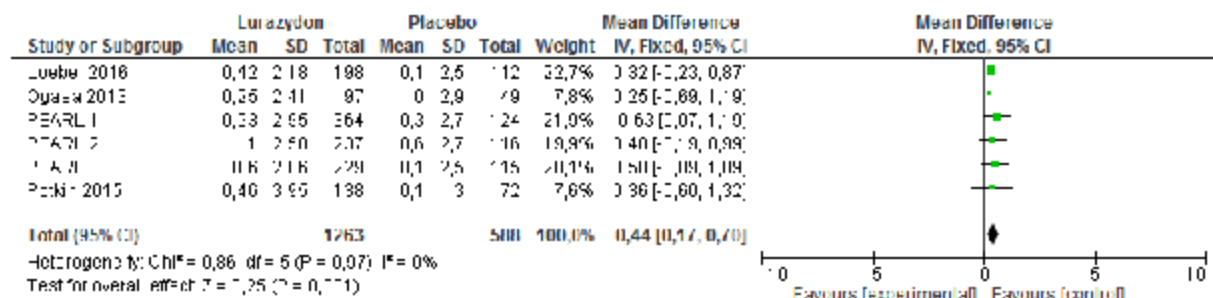
W meta-analizie sieciowej dla lurazydonu i komparatorów zwiększenie masy ciała dla poszczególnych leków w porównaniu z placebo oszacowano jako standaryzowaną średnią różnicę (SMD) na podstawie poniższego wzoru:

$$SMD = \frac{\text{różnica średnich dla wyniku}}{\text{odchylenie standardowe wyniku}} \quad (1)$$

W celu oszacowania bezwzględnej zmiany masy ciała w porównaniu z placebo dla leków konieczne było założenie o wspólnej wartości odchylenia standardowego. Wartość odchylenia standardowego oszacowano ze wzoru (1) przyjmując SMD z meta-analizy sieciowej dla lurazydonu (0,1) a w liczniku wstawiając wartość dla 6-tygodniowej zmiany masy ciała dla lurazydonu względem placebo z badań włączonych do analizy klinicznej (Ryc. 3). Oszacowana wartość odchylenia standardowego wyniosła 4,4 kg i następnie została wykorzystana do określenia bezwzględnej zmiany masy ciała dla pozostałych leków.

Wystąpienie kosztów i zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia w wyniku zwiększenia masy ciała było uzależnione od spełnienia warunku przekroczenia progu $\geq 7\%$ zmiany masy ciała. Wartość 7% była raportowana w wielu badaniach klinicznych jako klinicznie istotna zmiana masy ciała (np. w PEARL 3). W celu oszacowania odsetka pacjentów spełniających ten warunek założono rozkład normalny dla masy ciała oraz że 7% zmiana wynosi 5,2 kg (bazując na średniej masie ciała w badaniu PEARL 3). Wartość SD przyjęto za średnim SD z połączonych grup lurazydonu w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu (Tab. 10).

Ryc. 3. Meta-analiza dla zmiany masy ciała lurazydon vs placebo,



Tab. 10. Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała w ramieniu lurazydonu z badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Grupa	N	SD
Loebel 2016	lurazydon 80mg/ dzień	155	2,2
Loebel 2016	lurazydon 80-160mg/ dzień	43	2,1
Ogasa 2013	lurazydon 40mg/ dzień	48	2,2
Ogasa 2013	lurazydon 80-120mg/ dzień	49	2,6
PEARL 1	lurazydon 40mg/ dzień	122	2,8
PEARL 1	lurazydon 80mg/ dzień	118	3,1
PEARL 1	lurazydon 80-120mg/ dzień	124	2,9
PEARL 2	lurazydon 40mg/ dzień	119	2,9
PEARL 2	lurazydon 120mg/ dzień	118	2,2
PEARL 3	lurazydon 80 mg/ dzień	116	2,6
PEARL 3	lurazydon 120-160 mg/ dzień	113	3,1
Potkin 2015	lurazydon 40mg/ dzień	67	3,6
Potkin 2015	lurazydon 80mg/ dzień	71	4,2
Połączone grupy	40-160 mg/ dzień	1263	2,91

W celu walidacji powyższego podejścia porównano oszacowany odsetek pacjentów osiągających $\geq 7\%$ zmniejszenie masy ciała na 5,41% dla lurazydonu jest zbliżony do raportowanego w badaniu PEARL 3 (4,4%). Oszacowana wartość dla kwetiapiny wyniosła 20,6% podczas gdy obserwowana w badaniu PEARL 3 to 15,3%. Metoda wydaje się w niewielkim stopniu przeszacowywać prawdopodobieństwo zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$, aczkolwiek przeszacowanie występuje dla obu interwencji i jest konserwatywne, tj. 35% dla lurazydonu i 23% dla kwetiapiny.

Tab. 11. Wartość SMD dla zwiększenia masy.

Lek	SMD vs placebo	95% Crl	Źródło
Oceniane interwencje			
Lurazydon	0,10	-0,18; 0,38	Meta-analiza przeprowadzona na potrzeby raportu AK 2018
Arypiprazol	0,17	-0,24; 0,59	
Kwetiapina	0,62	0,35; 0,89	
Olanzapina	0,70	0,48; 0,93	
Pozostałe leki			
Amisulpryd	0,20	0,05; 0,35	Leucht 2013
Klozapina	0,65	0,31; 0,99	
Risperidon	0,42	0,33; 0,50	
Klozapina z innym lekiem	0,65	0,31; 0,99	Jak dla samej klozapiny

2.6.3.3 Cukrzyca

Około 15% chorych na schizofrenię ma cukrzycę (Busche 2004). Przyczyna zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 2 nie jest znana, jednak uważa się, że jest związana z występowaniem zwiększenia masy ciała (Robinson 2013). Zwiększenie indeksu masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) jest udowodnionym silnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej (Hippisley-Cox 2009).

Kilka badań oceniało zapadalność na cukrzycę u chorych na schizofrenię. W publikacji Smith 2008 została wykonana meta-analiza 14 badań. Autorzy przeglądu wskazują, że terapia lekami antypsychotycznymi 2 generacji (SGA) jest związana z małym wzrostem względnego ryzyka cukrzycy w porównaniu z terapią lekami pierwszej generacji (FGA) wynoszącym 1,32 (95%CI: 1,15; 1,51). Autorzy odnotowali metodologiczne ograniczenia włączonych badań.

W publikacji Liao 2011 opublikowano wyniki badania retrospektywnego wykorzystującego dane z USA. Wykorzystując model przeżycia Coxa autorzy zaobserwowali większe ryzyko wystąpienia cukrzycy u chorych na schizofrenię leczonych SGA w porównaniu z populacją bez schizofrenii (HR=1,82 95%CI: 1,30; 2,55). Ryzyko było również zwiększone, choć w mniejszym stopniu dla pacjentów ze schizofrenią leczonych FGA (HR=1,32 95%CI: 1,01; 1,75). Zaobserwowano również większe ryzyko występowania hipertipemii u pacjentów leczonych SGA w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=1,41 95%CI: 1,09; 1,83).

W badaniu obserwacyjnym Koro 2002 porównującym występowanie cukrzycy u osób leczonych olanzapiną lub risperidonem w Wielkiej Brytanii zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka cukrzycy u pacjentów leczonych olanzapiną (OR=5,8 95%CI: 2,0; 16,7), konwencjonalnymi lekami antypsychotycznymi (OR=1,4 95%CI: 1,1; 1,7). Wartość OR dla risperidonu wyniosła 2,2 (95%CI: 0,9; 5,2).

Występowanie cukrzycy zostało włączone do modelu jako działanie niepożądane zgodnie z dokumentem NICE 2014. Terapia lurazydonem jest związana ze zmniejszeniem nasilenia metabolicznych działań niepożądanych w tym zmniejszenie ryzyka zwiększenia masy ciała. Stąd też należy się spodziewać, że efekt ten przełoży się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy w horyzoncie długookresowym w porównaniu do innych SGA.

Efekt wpływu zwiększenia masy ciała na występowanie cukrzycy został szczegółowo opisany w aneksie 7.3.

W celu uwzględnienia cukrzycy w modelu ekonomicznym zastosowano podejście opisane w dokumencie NICE 2014. Założono, że względny efekt wystąpienia cukrzycy odpowiada względnemu efektowi obserwowanemu dla zwiększenia masy ciała. Za bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy przyjęto prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy u pacjentów leczonych olanzapiną z badania Koro 2002. Zapadalność na cukrzycę w okresie 3 miesięcy dla pierwszych 12 recept w badaniu Koro 2002 wyniosła 10/1000 pacjentolat. Wartość została zamieniona na prawdopodobieństwo w cyklu (6 tygodni) wynoszące 0,12% (roczne prawdopodobieństwo wynoszące 1%) zakładając rozkład wykładniczy dla funkcji hazardu (stały hazard).

Prawdopodobieństwo dla pozostałych leków zostało wyznaczone stosując iloraz szans vs olanzapina.

Odsetek pacjentów z cukrzycą zwiększał się w czasie zgodnie z przyjętym prawdopodobieństwem.

2.6.4 Zgony

W analizie ryzyka zgonu zostało określone na podstawie populacyjnego ryzyka zgonu w populacji polskiej skorygowanego o zwiększenie ryzyka obserwowane dla schizofrenii. Źródłem danych o zwiększeniu ryzyka zgonu było badanie Brown 2010, w którym chorych ze schizofrenią obserwowano przez 25 lat. W badaniu określono standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR), który oszacowano poprzez podzielenie liczby zaobserwowanych zgonów przez liczbę spodziewanych zgonów według ryzyka populacyjnego i pomnożenie przez 100 (Tab. 12). Na potrzeby kalkulacji w niniejszym modelu wykorzystano wartość SMR podzieloną przez 100.

Wartości populacyjnego ryzyka zgonu dla Polski pochodziły z tablic trwania życia z 2016 roku opublikowanych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2016). Tablice zamieszczono w aneksie 7.4.

Tab. 12. Zwiększenie ryzyka zgonu względem ryzyka populacyjnego dla chorych na schizofrenię (Brown 2010).

Grupa	SMR*	95%CI
Kobiety	2,83	2,21; 3,56
Mężczyźni	2,94	2,37; 3,61

* SMR z publikacji podzielono przez 100 = liczba obserwowanych zdarzeń/liczba spodziewanych zgonów

2.7 Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków antypsychotycznych;
- koszt nawrotu;
- koszt zmiany leczenia;
- koszt działań niepożądanych;

- pozostałe koszty opieki medycznej.

2.7.1 Koszt leków antypsychotycznych

Koszt terapii preparatem Latuda® określono na podstawie ceny zadeklarowanej przez wnioskodawcę (Tab. 13). Wnioskodawca ubiega się o finansowanie lurazydonu w trybie refundacji leku z odpłatnością ryczałtową w ramach nowej grupy limitowej (uzasadnienie opisane szczegółowo w analizie wpływu na budżet).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 3 rodzaje opakowań preparatu Latuda®:

- 18,5 mg x 28 tabletek powlekanych,
- 37 mg x 28 tabletek powlekanych,
- 74 mg x 28 tabletek powlekanych.

Zgodnie z ChPL stosuje się następujące dawki preparatu Latuda®: od dawki 40 mg lub jej wielokrotności do maksymalnie 160 mg/dzień. Dawka 20 mg jest dawką początkową tylko u pacjentów, u których z uwagi na stan zdrowia nie można zastosować większej dawki. Zgodnie z wynikami badania z USA najczęściej stosowane dawki to 40 i 80 mg/dzień (informacja przekazana przez zleceniodawcę). Zgodnie z WHO DDD dla lurazydonu wynosi 60 mg. Ponieważ zakres dawek jest w znacznym stopniu zróżnicowany w niniejszej analizie przyjęto założenie, wedle którego dawkę dzienną stanowić będzie 1 tabletkę ([REDACTED]). Takie rozwiązanie zostało przyjęte w ramach refundacji preparatu Vellofent®, dla którego ustalono, że dawkę dzienną stanowi jedna tabletkę, pomimo iż fentanyl ma określoną przez WHO DDD. Konsekwencją takiego założenia jest to, że cena detaliczna każdego z wnioskowanych trzech opakowań leku będzie taka sama.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 13. Cena preparatów Latuda® zadeklarowana przez wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]
Cena z RSS							
28 tabletek x 18,5 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28 tabletek x 37 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28 tabletek x 74 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena bez RSS							
28 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]
x 18,5 mg							
28 tabletek x 37 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
28 tabletek x 74 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Na potrzeby oszacowania kosztów leków antypsychotycznych z perspektywy NFZ przeanalizowano ceny zawarte w aktualnym Obwieszczeniu MZ (na dzień 1 lipca 2018) oraz ceny obliczone na podstawie najnowszego komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (DGL marzec 2018).

Odnotowano niewielkie różnice w koszcie za DDD z perspektywy NFZ oszacowanym na podstawie Obwieszczenia MZ oraz komunikatów DGL (często ceny z Obwieszczenia niższe niż obliczone ceny efektywne z DGL). Zauważono, iż różnice te wynikały ze zmiany podstawy limitu dla arypiprazolu pomiędzy marcem 2018 a lipcem 2018 oraz zmiany cen niektórych preparatów pozostałych SGA. W związku z tym w analizie wpływu na budżet przyjęto, zarówno dla perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej koszt za DDD substancji obliczony na podstawie cen zawartych w aktualnym Obwieszczeniu MZ ważony udziałem w refundacji. Wykorzystanie najnowszego obwieszczenia gwarantuje, że oszacowane koszty leków są aktualne, tj. odzwierciedlają aktualny stan refundacji leków (w tym obecnie obowiązujące podstawy limitu w analizowanych grupach limitowych). Średni koszt roczny (Tab. 15) oszacowano na podstawie DDD ze strony WHO (Tab. 14).

Tab. 14. Średnie dzienne dawki leków antypsychotycznych.

Nazwa substancji czynnej	Dzienna dawka [mg]	Źródło
Oceniane interwencje		
Arypiprazol	15	WHO
Kwetiapina	400	WHO
Olanzapina	10	WHO
Pozostałe leki		
Amisulpryd	400	WHO
Klozapina	300	WHO
Risperidon	5	WHO

Oszacowany średni koszt rocznej terapii dla poszczególnych leków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Koszt rocznej terapii lekami antypsychotycznymi.

Nazwa substancji czynnej	Koszt rocznej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt rocznej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Oceniane interwencje		
Lurazydon (z RSS/bez RSS)	██████████	██████████

Nazwa substancji czynnej	Koszt rocznej terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt rocznej terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Arypirazol	1 619,79	1 675,62
Kwetiapina	1 028,81	1 149,93
Olanzapina	1 154,34	1 229,74
Pozostałe leki		
Amisulpryd	1 319,91	1 391,62
Klozapina	621,96	748,91
Risperidon	752,76	870,55
Klozapina w połączeniu z innym lekiem	1 374,72	1 619,46

rok = 365 dni

2.7.2 Koszt zmiany terapii

Koszt zmiany terapii oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów opisane w raporcie dla Abilify Maintena złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2015b). W raporcie dane o zużyciu pochodziły od ekspertów klinicznych. Wykorzystane zużycie zasobów nie było kwestionowane w analizie weryfikacyjnej (AOTMiT 2015a).

Zmiana terapii odbywa się w ramach hospitalizacji przez 28 dni u 30% pacjentów lub poprzez 3 porady u psychiatry u 70% pacjentów (Tab. 16). Koszty jednostkowe zamieszczono w aneksie 7.5.2.

Tab. 16. Koszt zmiany terapii.

Nazwa	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hospitalizacja	30% pacjentów przez 28 dni	4 909,63	4 909,63
Porady u psychiatry	70% pacjentów, 3 porady	169,58	169,58
Średni koszt		1 591,60	1 591,60

2.7.3 Koszt nawrotu

Koszt nawrotu oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów opisane w raporcie dla Abilify Maintena złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2015b). W raporcie dane o zużyciu pochodziły od ekspertów klinicznych. Wykorzystane zużycie zasobów nie było kwestionowane w analizie weryfikacyjnej (AOTMiT 2015a).

Koszty jednostkowe opisano w aneksie 7.5.1.

Tab. 17. Tryb leczenia pacjentów z nawrotem (AOTMiT 2015b).

Tryb leczenia	Odsetek chorych
Hospitalizacja	90%
Porady lekarza psychiatry (prywatne)	10%

Tab. 18. Koszt nawrotu.

Nazwa	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Hospitalizacja	przez 74 dni w tym 80% w ramach opieki szpitalnej i 20% w ramach opieki dziennej	11 827,06*	11 827,06*
Porady u psychiatry (prywatnie)	raz na tydzień przez 4 tygodnie	0,00	472,00

* średnio 159,83 zł za dzień

Założono, że 67% pacjentów doświadczających nawrotu to pacjenci pochodzący ze stanu bez przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Założenie bazowało na danych z badania Chen 2010 (N=178), w którym brali udział pacjenci leczeni wcześniej przez rok kwetiapiną. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup: zaprzestającej leczenia kwetiapiną lub kontynuującej leczenie. Spośród pacjentów pozostających na terapii 41% doświadczyło nawrotu, podczas gdy w grupie zaprzestającej leczenia 79% pacjentów doświadczyło nawrotu. Stąd też stosunek ryzyka nawrotu między dwoma grupami wyniósł 1:2.

2.7.4 Pozostałe koszty opieki medycznej

Pozostałe koszty opieki medycznej oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów opisane w raporcie dla Abilify Maintena złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2015b). W raporcie dane o zużyciu pochodziły od ekspertów klinicznych. Wykorzystane zużycie zasobów nie było kwestionowane w analizie weryfikacyjnej (AOTMiT 2015a).

Zużycie zasobów zostało zróżnicowane w zależności od stanu zdrowia (Tab. 19). Dla pacjenta w stanie stabilnym przyjęto zużycie dla stanu remisji z raportu AOTMiT 2015b.

Koszty jednostkowe zamieszczono w aneksie 7.5.3.

Tab. 19. Zużycie zasobów i koszty świadczeń opieki medycznej.

Świadczenie	Zużycie zasobów w okresie 6 miesięcy		Koszt za świadczenie [zł]	
	Pacjent w stanie stabilnym (remisja)	Pacjent w stanie nawrotu	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Porada psychiatry [liczba]	2,5	3,0	56,53	56,53
Rozmowy wspierające (NFZ) [liczba]	0,15	0,18	14,15	14,15
Grupy wspierające (NFZ) [liczba]	0,15	0,18	28,31	28,31
Intensywne rozmowy w ramach psychoterapii (prywatne) [liczba]	1,30	1,55	0,00	116,00
Rozmowy wspierające (prywatne) [liczba]	0,45	0,53	0,00	116,00
Rehabilitacja szpitalna [dni]	13,68†	5,43	151,42	151,42

Świadczenie	Zużycie zasobów w okresie 6 miesięcy		Koszt za świadczenie [zł]	
Rehabilitacja opieka dzienna [dni]	11,38*	5,00*	116,94	116,94

* liczbę dni skorygowano o współczynnik korygujący wynoszący 0,7 w celu uwzględnienia mniejszej odpłaty za osobodni hospitalizacji powyżej limitu wynoszącego dla świadczenia 80 dni

† liczbę dni skorygowano o współczynnik korygujący wynoszący 0,7 w celu uwzględnienia mniejszej odpłaty za osobodni hospitalizacji powyżej limitu wynoszącego dla świadczenia 182 dni

2.7.5 Koszt działań niepożądanych

Koszt działań niepożądanych oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów opisane w raporcie dla Abilify Maintena złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2015b). W raporcie dane o zużyciu pochodziły od ekspertów klinicznych. Wykorzystane zużycie zasobów nie było kwestionowane w analizie weryfikacyjnej (AOTMiT 2015a).

Koszt leczenia objawów pozapiramidowych określono jako koszt terapii biperidonem przez 4 tygodnie oraz odbycie 2 porad u psychiatry (Tab. 20). Koszt terapii biperidonem oszacowano na podstawie komunikatów DGL. Udział poszczególnych preparatów w terapii przyjęto na podstawie refundacji w marcu 2018 (Komunikat DGL). Szczegółowe oszacowanie kosztu leku zamieszczono w modelu.

Tab. 20. Koszt leczenia objawów pozapiramidowych.

Nazwa	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Biperidon	4 tygodnie terapii, dawka za DDD, tj. 3 opakowania leku	31,86	47,77
Porady psychiatry	2 porady	113,05	113,05
Suma		144,79	160,71

Koszt zwiększenia masy ciała pacjenta to koszt 1 porady u psychiatry (Tab. 21).

Tab. 21. Koszt zwiększenia masy ciała.

Nazwa	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Porada psychiatry	1 porada	56,53	56,53

Koszt cukrzycy został określony jako koszt terapii metforminą (Tab. 22). Dzienną dawkę metforminy określono na podstawie danych WHO. Jest to założenie konserwatywne, gdyż cukrzyca oprócz kosztów leków generuje również koszty związane z leczeniem powikłań. Koszt terapii metforminą oszacowano na podstawie komunikatów DGL, gdyż lek ten znajduje się na liście 75+ tym samym jest dostępny bezpłatnie dla niektórych pacjentów. Udział poszczególnych preparatów w terapii przyjęto na podstawie refundacji w marcu 2018 (Komunikat DGL). Szczegółowe oszacowanie kosztu leku zamieszczono w modelu.

Tab. 22. Roczny koszt leczenia cukrzycy.

Nazwa	Opis	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Terapia metforminą	Koszt za rok	125,90	238,81

2.8 Użyteczności stanu zdrowia

W ramach przeglądu odnaleziono 2 zestawy użyteczności spełniające wszystkie kryteria włączenia. Podjęto decyzję o wykorzystaniu zestawu użyteczności wyznaczonego przez Briggs 2008. Zestaw Briggs 2008 został zastosowany także w raporcie dla preparatu Abilify Maintena złożonym do AOTMiT (AOTMiT 2015b). Zestaw Briggs 2008 uwzględnia wszystkie stany zdrowia występujące w modelu natomiast zestaw NICE zawiera użyteczności skalkulowane pod definicje stanów zdrowia z użyteczności zróżnicowanych skalą PANSS. Wartości użyteczności dla stanu stabilnego (remisji) oraz nawrotu oszacowano w publikacji NICE przyjmując następujące założenia o stanie zdrowia definiowanym skalą PANSS:

- pacjenci w remisji znajdują się w stanie łagodnym (40%), w stanie umiarkowanym typu I (30%) lub w stanie umiarkowanym typu II (30%);
- pacjenci w nawrocie znajdują się w stanie ciężkim typu IV (60%) lub w stanie bardzo ciężkim (40%).

Kalkulowanie wartości użyteczności dla stanu zdrowia z użyteczności dla kilku osobnych stanów zdrowia jest obarczone znacznym błędem, gdyż wymaga wykonania założeń co do udziału tych stanów zdrowia w kalkulowanym stanie zdrowia.

Ponadto zestaw użyteczności Briggs 2008 został wyznaczony w populacji niedotkniętej chorobą oraz w grupie osób ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym znajdujących się w stanie stabilnym, pochodzących z Wielkiej Brytanii (populacja europejska), natomiast wartości użyteczności w zestawie NICE były wyznaczone w populacji generalnej USA.

W zestawie NICE nie zamieszczono zmniejszenia wartości użyteczności wynikającego z wystąpienia cukrzycy. Wartość tę oszacowano na podstawie publikacji Briggs 2008.

W ramach analizy wrażliwości zostanie wykonany scenariusz z uwzględnieniem wartości użyteczności z zestawu NICE.

Tab. 23. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie ekonomicznej

Parametr	Zestaw Briggs 2008 (Tabela 4)	Zestaw NICE (Tabela 126)
Użyteczność stanu stabilnego	0,856	0,799
Użyteczność stanu nawrót	0,498	0,670
Użyteczność z cukrzycą	0,705	0,705*
Użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała	0,767	-0,959%†
Użyteczność wynikająca z objawów pozapiramidowych	0,600	-0,888%†

* wartość z publikacji Briggs 2008 z uwagi na brak użyteczności dla cukrzycy w wytycznych NICE;

† zmniejszenie użyteczności

2.9 Zestawienie parametrów modelu

Tab. 24. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont analizy	10 lat	Na podstawie innych modeli ekonomicznych stosowanych w ocenie leków antypsychotycznych, np. NICE 2014 i AOTMiT 2015b
Średni wiek populacji	37,2 lata	PEARL 3
Odsetek mężczyzn	68,31%	PEARL 3
Średni wynik całkowity w skali PANSS	97,4	PEARL 3
Średnia masa ciała	74,6 kg	PEARL 3
Średni BMI	25,7 kg/m ²	PEARL 3
Odsetek zaprzestających leczenia do 6 tygodnia w grupie placebo	39,3%	PEARL 3
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla lurazydonu	0,76	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla aripiprazolu	0,68	
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla kwetiapiny	0,67	
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla olanzapiny	0,49	
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla amisulprydu	0,43	Leucht 2013
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla klozapiny	0,46	
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla risperidonu	0,53	
Zaprzestanie leczenia do 6 tygodnia od rozpoczęcia badania: iloraz szans vs placebo dla klozapiny z innym lekiem	0,46	Jak dla klozapiny z uwagi na brak danych
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygodniach: iloraz szans vs kwetiapina dla aripiprazolu	0,976	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygodniach: iloraz szans vs kwetiapina dla olanzapiny	0,630	Wartość HR opublikowana w badaniu CATIE
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygo-	1,000	Założono, że ryzyko zaprzesta-

Parametr	Wartość	Źródło
dniach: iloraz szans vs kwetiapina dla amisulprydu		nia leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygodniach: iloraz szans vs kwetiapina dla klozapiny	1,000	Założono, że ryzyko zaprzestania leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygodniach: iloraz szans vs kwetiapina dla risperidonu	0,840	Wartość HR opublikowana w badaniu CATIE
Zaprzestanie leczenia w kolejnych tygodniach: iloraz szans vs kwetiapina dla klozapiny z innym lekiem	1,000	Założono, że ryzyko zaprzestania leczenia jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla aripirazolu	1,029	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla olanzapiny	0,557	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla amisulprydu	1,000	Założono, że ryzyko nawrotu jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla klozapiny	1,000	Założono, że ryzyko nawrotu jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla risperidonu	0,750	Porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu z uwagi na brak wartości HR dla tego punktu końcowego w badaniu CATIE
Nawrót: iloraz szans vs kwetiapina dla klozapiny z innym lekiem	1,000	Założono, że ryzyko nawrotu jest takie same jak dla kwetiapiny z uwagi na brak badań
Prawdopodobieństwo wystąpienia objawów pozapiramidowych w grupie placebo	0,8%	PEARL 3
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla lurazydonu	2,73	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla aripirazolu	1,37	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla kwetiapiny	1,11	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla olanzapiny	1,24	Meta-analiza sieciowa z analizy klinicznej (AK 2018)
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla amisulprydu	1,60	Leucht 2013
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla klozapiny	0,30	Leucht 2013
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla risperidonu	2,09	Leucht 2013
Objawy pozapiramidowe: iloraz szans vs placebo dla klozapiny z innym lekiem	0,30	Założenie: jak dla samej klozapiny z uwagi na brak danych
Zwiększenie masy ciała dla placebo	0,10 kg	PEARL 3

Parametr	Wartość	Źródło
Klinicznie istotna zmiana masy ciała	7%	PEARL 3
Średnie SD dla zmiany masy ciała względem placebo dla komparatorów	4,4	Oszacowanie na podstawie SMD dla lurazydonu oraz średniej zmiany masy ciała dla lurazydonu w porównaniu z placebo (Ryc. 3)
SD dla zmiany masy ciała w czasie	2,91	Wartość na podstawie potocznych grup lurazydonu z badań włączonych do przeglądu
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla lurazydonu	0,10	Meta-analiza przeprowadzona na potrzeby raportu
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla aripiprazol	0,17	Meta-analiza przeprowadzona na potrzeby raportu
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla kwetiapina	0,62	Meta-analiza przeprowadzona na potrzeby raportu
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla olanzapina	0,70	Meta-analiza przeprowadzona na potrzeby raportu
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla amisulpryd	0,20	Leucht 2013
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla klozapina	0,65	Leucht 2013
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla risperidon	0,42	Leucht 2013
SMD dla zmiany masy ciała vs placebo dla klozapina z innym lekiem	0,65	Założenie: jak dla samej klozapiny z uwagi na brak danych
Ryzyko cukrzycy w grupie leczonej olanzapina	10/10 000 pacjentolat	Koro 2002
Standaryzowany współczynnik śmiertelności kobiety	2,83	Brown 2010
Standaryzowany współczynnik śmiertelności mężczyźni	2,94	Brown 2010
Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu	Tab. 41	Tablica trwania życia GUS 2016
Koszt opakowania lurazydonu 28 tabletek x 20 mg ^z (z RSS/bez RSS)	██████████	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Koszt opakowania lurazydonu 28 tabletek x 40 mg ^z	██████████	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Koszt opakowania lurazydonu 28 tabletek x 80 mg ^z	██████████	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Udział opakowania lurazydonu 28 tabletek x 20 mg w refundacji	██████	Założenie. Szczegóły w rozdziale 2.7.1
Udział opakowania lurazydonu 28 tabletek x 40 mg w refundacji	██████	
Udział opakowania lurazydonu 28 tabletek x 80 mg w refundacji	██████	
Średnia dawka dzienna aripiprazolu	15 mg	DDD za WHO
Średnia dawka dzienna kwetiapiny	400 mg	DDD za WHO
Średnia dawka dzienna olanzapiny	10 mg	DDD za WHO
Średnia dawka dzienna amisulprydu	400 mg	DDD za WHO

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia dawka dzienna klozapiny	300 mg	DDD za WHO
Średnia dawka dzienna risperidonu	5 mg	DDD za WHO
Koszt terapii aripiprazolem*	1 619,79/1 675,62 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii kwetiapiną*	1 028,81/1 149,93 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii olanzapiną*	1 154,34/1 229,74 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii amisulprydem*	1 319,91/1 391,62 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii klozapiną*	621,96/748,91 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii risperidonem*	752,76/870,55 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt terapii klozapiną i innym lekiem*	1 374,72/1 619,46 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Koszt zmiany terapii	1 591,60 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Koszt nawrotu - hospitalizacja (za całość)	11 827,06 zł (159,83 zł za dzień)	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Koszt nawrotu - ambulatoryjna*	0,00/472,00 zł	Oszacowanie własne
Odsetek pacjentów z nawrotem leczonych w ramach hospitalizacji	90%	AOTMiT 2015b
Porada psychiatry [liczba] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	2,5	AOTMiT 2015b
Porada psychiatry [liczba] pacjent w stanie nawrotu	3,0	AOTMiT 2015b
Koszt porady psychiatry	56,53 zł	Dane NFZ
Rozmowy wspierające (NFZ) [liczba] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	0,15	AOTMiT 2015b
Rozmowy wspierające (NFZ) [liczba] pacjent w stanie nawrotu	0,18	AOTMiT 2015b
Koszt rozmowy wspierającej (NFZ)	14,15 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Grupy wspierające (NFZ) [liczba] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	0,15	AOTMiT 2015b
Grupy wspierające (NFZ) [liczba] pacjent w stanie nawrotu	0,18	AOTMiT 2015b
Koszt grupy wspierającej (NFZ)	28,31 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Intensywne rozmowy w ramach psychoterapii (prywatne) [liczba] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	1,30	AOTMiT 2015b
Intensywne rozmowy w ramach psychoterapii (prywatne) [liczba] pacjent w stanie nawrotu	1,55	AOTMiT 2015b
Koszt intensywnej rozmowy w ramach psychoterapii (prywatne)*	0,00/116,00 zł	Oszacowanie własne
Rozmowy wspierające (prywatne) [liczba] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	0,45	AOTMiT 2015b
Rozmowy wspierające (prywatne) [liczba]	0,53	AOTMiT 2015b

Parametr	Wartość	Źródło
pacjent w stanie nawrotu		
Koszt rozmowy wspierającej (prywatne)*	0,00/116,00 zł	Oszacowanie własne
Rehabilitacja szpitalna [dni] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	13,68	AOTMiT 2015b
Rehabilitacja szpitalna [dni] pacjent w stanie nawrotu	5,43	AOTMiT 2015b
Koszt rehabilitacji szpitalnej	151,42 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Rehabilitacja opieka dzienna [dni] pacjent w stanie stabilnym (remisja)	11,38	AOTMiT 2015b
Rehabilitacja opieka dzienna [dni] pacjent w stanie nawrotu	5,00	AOTMiT 2015b
Koszt rehabilitacji opieka dzienna	116,94 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Koszt leczenia objawów pozapiramidowych: terapia biperidenem*	31,86/47,77 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Koszt leczenia objawów pozapiramidowych: porady psychiatry	113,05 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Koszt zwiększenia masy ciała	56,53 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Roczny koszt leczenia cukrzycy*	125,90/238,81 zł	Dane NFZ, AOTMiT 2015b
Użyteczność stanu stabilnego	0,856	Briggs 2008 (table 4)
Użyteczność stanu nawrót	0,498	Briggs 2008 (table 4)
Użyteczność z cukrzycą	0,705	Briggs 2008 (table 4)
Użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała	0,767	Briggs 2008 (table 4)
Użyteczność wynikająca z objawów pozapiramidowych	0,600	Briggs 2008 (table 4)

* koszt z perspektywy NFZ/koszt z perspektywy wspólnej

2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie 2012). Wartość progu opłacalności wynosi trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na mieszkańca, czyli obecnie 134 514 zł za QALY.

2.11 Analiza wrażliwości

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 25.

Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Wydłużenie horyzontu do 15 lat	10 lat	15 lat	Skrócenie horyzontu czasowego wykonano w celu sprawdzenia wpływu tego założenia

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
			na wyniki analizy. Zgodnie z założeniami modelu leki mają wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy. Cukrzyca wpływa na jakość życia pacjentów nawet po zaprzestaniu leczenia.
Skrócenie horyzontu do 5 lat	10 lat	5 lat	Skrócenie horyzontu czasowego wykonano w celu sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy.
Śmiertelność według publikacji Saha 2007	Kobiety: 2,83 Mężczyźni: 2,94	Kobiety i Mężczyźni: 2,58	W ramach scenariusza podstawowego zastosowano dane z badania Brown 2010 jako, że badanie było dobre metodologicznie. W ramach analizy wrażliwości zastosowano wartość z przeglądu systematycznego badań o różnej jakości (Saha 2007).
Rozkład Gompertza dla ryzyka nawrotu	Rozkład log-normalny	Rozkład Gompertza	Biorąc pod uwagę wyniki testów statystycznych, kliniczne prawdopodobieństwo oraz wizualny przebieg krzywej wybrano rozkład log-normalny w scenariuszu podstawowym. W ramach analizy wrażliwości zostanie przetestowany rozkład Gompertza jako najlepiej dopasowany pod względem kryteriów statystycznych.
Podwójna dawka lurazydonu	20, 40 lub 80 mg/dzień (████████)	40, 80 lub 160 mg/dzień (████████)	W scenariuszu podstawowym dawka zgodna z DDD WHO. W ramach analizy wrażliwości zostanie przetestowany scenariusz, w którym pacjenci stosują dawkę 120 mg lub 160 mg/dzień, tj. dawkę wymagającą podania dwóch tabletek. taki scenariusz analizy wrażliwości wynika z zapisów ChPL dopuszczających stosowanie

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
			dawkę z zakresu 40-160 mg/dzień.
Zmniejszenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%	159,83 zł za dzień hospitalizacji	127,86 zł za dzień hospitalizacji	Sprawdzenie wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. Założenie, że zmiana będzie wynosić 20% z uwagi na brak innych danych pozwalających na zróżnicowanie tego kosztu.
Zwiększenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%	159,83 zł za dzień hospitalizacji	191,79 zł za dzień hospitalizacji	
Risperidon w ramach kolejnej linii leczenia zamiast amisulprydu	Amisulpryd	Risperidon	Szkockie wytyczne wskazują, że u pacjentów z nawrotem są preferowane amisulpryd, olanzapina lub risperidon (SIGN 2013). Olanzapina jest komparatorem w niniejszej analizie. W ramach scenariusza podstawowego wybrano amisulpryd. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano risperidon.
Zestaw użyteczności NICE	Zestaw Briggs 2008	Zestaw NICE	Zestaw NICE testowano w ramach analizy wrażliwości z uwagi na mniejszą wiarygodność.

2.12 Analiza probabilistyczna

Dla prawdopodobieństw przyjęto rozkład beta, dla OR rozkład logarytmiczny, dla kosztów rozkład gamma, dla użyteczności rozkład beta. Dla pozostałych parametrów przyjęto rozkład normalny. Szczegółowe informacje zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 26. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Parametr	Rozkład
Wiek na wejściu do modelu	Normalny
Płeć	Beta
PANSS na wejściu do modelu	Normalny
Masa ciała na populacji wejściowej	Normalny
Odsetek nawrotów wymagających hospitalizacji	Beta
Parametry rozkładu dla ryzyka nawrotu	Normalny
Parametry rozkładu dla ryzyka zaprzestania z jakiegokolwiek powodu w kolejnych tygodniach leczenia	Normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Beta

Parametr	Rozkład
Koszt biperidenu w leczeniu EPS	Gamma
Koszt hospitalizacji za dzień terapii	Gamma
Koszt zmiany terapii	Gamma
Intensywne rozmowy w ramach psychoterapii (prywatne)	Gamma
Rozmowy wspierające (prywatne)	Gamma
Koszt prywatnego leczenia nawrotu	Gamma
Koszt leczenia cukrzycy	Gamma
Odsetek pacjentów z nawrotem stosujących się do zaleceń terapeutycznych	Beta
Zwiększenie masy ciała pacjentów stosujących placebo	Normalny
Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia dla placebo	Beta
SMD zwiększenia masy ciała dla poszczególnych leków (lurazydon, aripiprazol, amisulpryd, olanzapina, kwetiapina, risperidon, clozapina)	Normalny
OR zaprzestania leczenia w pierwszych 6 tygodniach terapii dla poszczególnych leków (lurazydon, aripiprazol, amisulpryd, olanzapina, kwetiapina, risperidon, clozapina)	Logarytmiczny
Prawdopodobieństwo EPS w grupie leczonej placebo	Beta
OR wystąpienia EPS dla poszczególnych leków (lurazydon, aripiprazol, amisulpryd, olanzapina, kwetiapina, risperidon, clozapina)	Logarytmiczny

2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskutowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny zalecany wariant dyskutowania, tj. brak dyskutowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.14 Walidacja

2.14.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.14.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lurazydonu u pacjentów ze schizofrenią (Tab. 27).

Model w analizie SMC 2014, AWMMSG 2015, Rajagopalan 2016 ma taką samą strukturę jak model wykorzystany na potrzeby wniosku refundacyjnego. W analizie O'Day 2013 i Rajago-

palan 2013 uwzględniono zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu, braku skuteczności, ryzyko hospitalizacji z powodu nawrotu, zwiększenie masy ciała, zwiększenie cholesterolu, ryzyko wystąpienia cukrzycy, zwiększenie ryzyka zgonu u pacjentów ze schizofrenią.

Podsumowując, dotychczas stosowane modele do oceny efektywności kosztowej lurazydonu miały zbliżoną strukturę i uwzględniały podobne parametry.

W najnowszych analizach ekonomicznych zastosowano technikę analizy użyteczności kosztów (Rajagopalan 2016, AWMSG 2015, SMC 2014). We wcześniejszych publikacjach (2 analizy: Rajagopalan 2013, O'Day 2013) stosowano analizę efektywności kosztów (w przeliczeniu na uniknięte hospitalizacje z powodu nawrotu) lub w jednej minimalizację kosztów (CADTH 2014).

Tab. 27. Zestawienie metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lurazydonu w populacji ze schizofrenią.

Analiza	Technika	Perspektywa	Komparatory	Horizont, stopa dyskontowa	Delta dla efektów zdrowotnych	Efektywność kosztowa
Rajagopalan 2016, Szkocja	Analiza użyteczności kosztów, model Markowa	Płatnika	Arypiprazol	10 lat, 3,5% dla kosztów i efektów	0,005 QALY, 7 dni wolnych od nawrotu	Lurazydon dominuje nad arypiprazolem. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi 75% przy progu 20-30 tys. funtów za QALY.
AWMSG 2015, Walia	Analiza użyteczności kosztów, model Markowa	Płatnika	Arypiprazol	10 lat, 3,5% dla kosztów i efektów	Brak danych	Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi 68% przy progu wynoszącym 20-30 tys. funtów za QALY. Lurazydon dominował nad arypiprazolem w większości scenariuszy analizy wrażliwości.
SMC 2014, Szkocja	Analiza użyteczności kosztów, model Markowa	Płatnika	Arypiprazol, kwetiapina	10 lat, 3,5% dla kosztów i efektów	0,005 QALY vs arypiprazol, 0,01 QALY vs kwetiapina	Lurazydon dominuje nad arypiprazolem i kwetiapią.
CADTH 2014, Kanada	Minimalizacja kosztów. Brak różnic między lekami dla wyników porównania pośrednie-	Płatnika	Arypiprazol, ziprazydon (główne komparatory z uwagi na podobny wpływ na metabo-	1 dzień, 1 rok	-	Lurazydon mniej kosztowny w porównaniu z arypiprazolem, ziprazydonem. Lurazydon bardziej kosztowny w porównaniu z kwetiapią i risperidonem.

Analiza	Technika	Perspektywa	Komparatory	Horizont, stopa dyskontowa	Delta dla efektów zdrowotnych	Efektywność kosztowa
	go		lizm), kwetiapina, risperidon, olanzapina			W porównaniu z olanzapiną mniejsze dawki lurazydonu są mniej kosztowne.
O'Day 2013, USA	Analiza efektywności kosztów, model Markowa	Płatnika	Risperidon, olanzapina, ziprazydon, arypiprazol, kwetiapina	5 lat, 3% dla kosztów i efektów	0,095 hospitalizacji względem arypiprazolu, 0,090 hospitalizacji względem kwetiapiny, 0,023 hospitalizacji względem olanzapiny	Lurazydon dominował nad ziprazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, arypiprazolem. ICER względem risperidonu wyniósł 22 884 \$ za unikniętą hospitalizację z powodu nawrotu. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej lurazydonu wyniosło 86,5% dla prognozy wynoszącego 50 tys. \$.
Rajagopalan 2013, USA	Analiza efektywności kosztów, model Markowa	Płatnika	Arypiprazol	5 lat, 3% dla kosztów i efektów	0,035 nawrotu, 0,123 hospitalizacji	Lurazydon dominował nad arypiprazolem. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wynosi 100% dla prognozy wynoszącego 50 tys. \$.

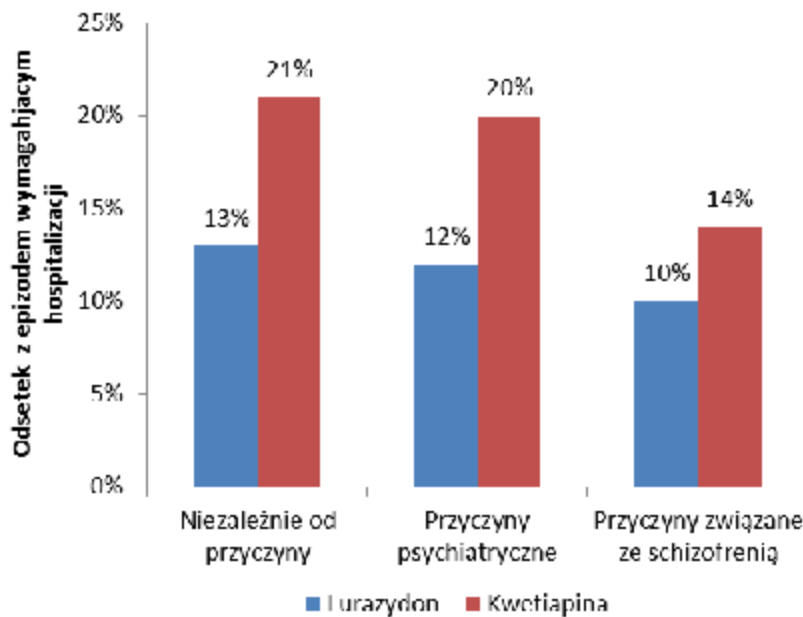
2.14.3 Walidacja zewnętrzna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych lurazydonu trwających dłużej niż badanie randomizowane PEARL 3 Ext.

Publikacja Newcomer 2018 opisuje retrospektywne badanie kohortowe porównujące liczbę hospitalizacji pomiędzy dorosłymi pacjentami ze schizofrenią, którzy zmienili wcześniejszą terapię lekami przeciwpsychotycznymi na monoterapię lurazydonem lub kwetiapiną. W badaniu wykorzystano dane z dwóch amerykańskich rejestrów - Truven Health MarketScan® Medicaid Multi-State Database obejmującego dane od 1 kwietnia 2010 roku do 31 grudnia 2012 roku i dotyczącego pacjentów leczonych w ramach Medicaid oraz MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database obejmującego dane pacjentów posiadających ubezpieczenie komercyjne od 1 kwietnia 2010 roku do 31 października 2013 rok. Wyniki pacjentów analizowane były w okresie 6 miesięcy przed zmianą terapii oraz 6 miesięcy po przyjęciu pierwszej dawki lurazydonu lub kwetiapiny. W badaniu porównywano liczbę hospitalizacji pacjentów w trzech grupach: niezależnie od przyczyny, z przyczyn psychiatrycznych oraz z przyczyn związanych ze schizofrenią.

U pacjentów stosujących lurazydon istotnie rzadziej występowała konieczność hospitalizacji niezależnie od przyczyny - 13% w porównaniu do 21% w grupie stosującej kwetiapinę (OR=1,64; 95% CI: 1,05; 2,57; $p<0,05$). Niższa liczba hospitalizacji wystąpiła również z powodów psychiatrycznych - 12% w grupie lurazydonu w porównaniu z 20% w grupie kwetiapiny (OR=1,74; 95% CI: 1,11; 2,75; $p<0,05$). Procent epizodów związanych ze schizofrenią, który wymagał hospitalizacji był podobny w obu grupach (10% w grupie lurazydonu i 14% w grupie kwetiapiny). Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami może być spowodowany niewielką liczbą hospitalizacji z przyczyn związanych ze schizofrenią. Niekoniecznie brak istotnej różnicy musi być jednoznaczny z brakiem różnicy klinicznej (Ryc. 4).

Ryc. 4. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji w badaniu Newcomer 2018.

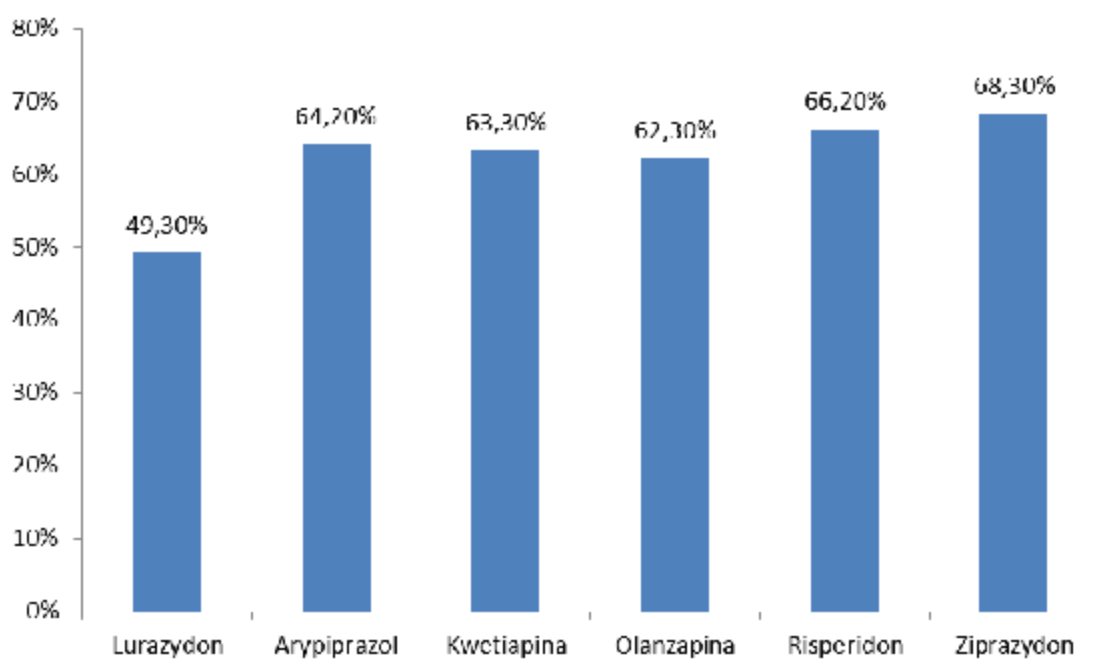


Pacjenci z grupy lurazydonu przyjmowali terapię istotnie dłużej niż pacjenci z grupy kwetiapiny. Średnia długość tego okresu wyniosła 123,1 dnia w grupie lurazydonu oraz 115,4 dnia w grupie kwetiapiny ($p<0,05$). Może to wynikać z różnic w skuteczności i tolerancji leku przez pacjentów pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną (Newcomer 2018).

Opisane badanie potwierdza wcześniejsze wyniki wskazujące na możliwe powiązanie lurazydonu ze zmniejszonym ryzykiem hospitalizacji u pacjentów ze schizofrenią w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci z grupy lurazydonu dłużej stosowali terapię, co w zestawieniu z danymi o hospitalizacji może sugerować, że dłuższy czas stosowania lurazydonu bez przerw mógł wpłynąć na niższą liczbę epizodów wymagających hospitalizacji.

Retrospektywna analiza bazy danych pacjentów z lat 2009-2012 z USA wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia lurazydonem w porównaniu do pozostałych leków antypsychotycznych (Ryc. 5), co potwierdza wyniki porównania pośredniego wykonanego na potrzeby analizy ekonomicznej (Rajagopalan 2017).

Ryc. 5. Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii w USA za Rajagopalan 2017.



3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że terapia lurazydonem wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z aripiprazolem i kwetiapiną lurazydon pozwala na zwiększenie liczby dni bez nawrotu. Terapia lurazydonem wiąże się z mniejszą liczbą dni bez nawrotu w porównaniu z olanzapiną a dodatkowy efekt zdrowotny związany z terapią lurazydonem w porównaniu z olanzapiną wynika z lepszego profilu bezpieczeństwa lurazydonu (Tab. 28).

Koszty całkowite są większe w przypadku terapii lurazydonem, co wynika głównie z kosztów leków a w przypadku porównania z olanzapiną dodatkowo z kosztów leczenia nawrotów (Tab. 28).

Wartość ICUR z perspektywy NFZ z RSS wyniosła [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną (Tab. 28). Wartość ICUR z perspektywy wspólnej z RSS była mniejsza w porównaniu z perspektywą NFZ o [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną (Tab. 30).

Wartość ICUR z perspektywy NFZ bez RSS wyniosła 65 677,66 zł/QALY, 50 138,96 zł/QALY i 380 681,69 zł/QALY odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną (Tab. 29). Wartość ICUR z perspektywy wspólnej bez RSS była mniejsza w porównaniu z perspektywą NFZ o 1 482,55 zł, 2 187,31 zł oraz o 1 517,30 zł odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną (Tab. 33).

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 28. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ z RSS.

	Latuda	Arypirazol	Różnica Latuda vs arypirazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Koszt leków antypsychotycznych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt nawrotu zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt zmiany terapii [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Pozostałe koszty medyczne [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Dni bez nawrotu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tab. 29. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ bez RSS.

	Latuda	Arypirazol	Różnica Latuda vs aripirazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Koszt leków antypsychotycznych [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt nawrotu zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt zmiany terapii [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt działań niepożądanych [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty medyczne [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dni bez nawrotu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	-	-	65 677,66	-	50 138,96	-	380 681,69

Tab. 30. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej z RSS.

	Latuda	Arypirazol	Różnica Latuda vs aripirazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Koszt leków antypsychotycznych [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt nawrotu zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt zmiany terapii [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt działań niepożądanych [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty medyczne [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty całkowite [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dni bez nawrotu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tab. 31. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej bez RSS.

	Latuda	Arypirazol	Różnica Latuda vs arypirazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Koszt leków antypsychotycznych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt nawrotu zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt zmiany terapii [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt działań niepożądanych [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Pozostałe koszty medyczne [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty całkowite [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Dni bez nawrotu	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	64 195,11	-	47 951,65	-	379 164,39

Tab. 32. Cena progowa dla scenariusza podstawowego.

Opakowanie pre- paratu Latuda	Cena zbytu netto [zł]					
	Scenariusz vs aripiprazol		Scenariusz vs kwetiapina		Scenariusz vs olanzapina	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
28 tabletek x 20 mg	■	■	■	■	■	■
28 tabletek x 40 mg	■	■	■	■	■	■
28 tabletek x 80 mg	■	■	■	■	■	■

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 33 i Tab. 34 dla perspektywy NFZ oraz w Tab. 35 i Tab. 36 dla perspektywy wspólnej. Tab. 37 zawiera oszacowane ceny progowe dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Stosowanie przez pacjentów podwójnej dawki lurazydonu (np. 2 tabletki 80 mg, tj. 160 mg/dzień) prowadzi do zwiększenia kosztów leków a tym samym zwiększenia wartości ICUR. Terapia lurazydonem w tym scenariuszu pozostaje efektywna kosztowo tylko względem kwetiapiny dla wariantów z RSS. Zgodnie z danymi ze strony WHO DDD dla lurazydonu wynosi 60 mg. Większość chorych stosuje dawki wymagające podania jednej tabletki.

Dla wariantu bez RSS w scenariuszu dotyczącym użyteczności wg NICE terapia lurazydonem pozostaje efektywna kosztowa tylko względem kwetiapiny.

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy.

Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs arypiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wydłużenie horyzontu do 15 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Skrócenie horyzontu do 5 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Śmiertelność według publikacji Saha 2007							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Rozkład Gompertza dla ryzyka nawrotu							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs arypiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Podwójna dawka lurazydonu							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zmniejszenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zwiększenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Risperidon w ramach kolejnej linii leczenia zamiast amisulprydu							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zestaw użyteczności NICE							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████

Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs aripiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	████████	██████	████████	██████	████████
Wydłużenie horyzontu do 15 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	████████	██████	████████	██████	████████
Skrócenie horyzontu do 5 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	████████	██████	████████	██████	████████
Śmiertelność według publikacji Saha 2007							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	████████	██████	████████	██████	████████
Rozkład Gompertza dla ryzyka nawrotu							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ICUR [zł/QALY]	██████	██████	████████	██████	████████	██████	████████

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs arypiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Podwójna dawka lurazydonu							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zmniejszenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zwiększenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Risperidon w ramach kolejnej linii leczenia zamiast amisulprydu							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████
Zestaw użyteczności NICE							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█████	█████	██████	█████	██████	█████	██████

Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs aripiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Wydłużenie horyzontu do 15 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Skrócenie horyzontu do 5 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Śmiertelność według publikacji Saha 2007							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Rozkład Gompertza dla ryzyka nawrotu							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs aripiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
ICUR [zł/QALY]							
Podwójna dawka lurazydonu							
Koszt całkowity [zł]							
QALY							
ICUR [zł/QALY]							
Zmniejszenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]							
QALY							
ICUR [zł/QALY]							
Zwiększenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]							
QALY							
ICUR [zł/QALY]							
Risperidon w ramach kolejnej linii leczenia zamiast amisulprydu							
Koszt całkowity [zł]							
QALY							
ICUR [zł/QALY]							
Zestaw użyteczności NICE							
Koszt całkowity [zł]							
QALY							
ICUR [zł/QALY]							

Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS.

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs aripiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	████████	█	████████	█	████████
Wydłużenie horyzontu do 15 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	████████	█	████████	█	████████
Skrócenie horyzontu do 5 lat							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	████████	█	████████	█	████████
Śmiertelność według publikacji Saha 2007							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	████████	█	████████	█	████████
Rozkład Gompertza dla ryzyka nawrotu							
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	████████	█	████████	█	████████
Podwójna dawka lurazydonu							

	Latuda	Arypiprazol	Różnica Latuda vs aripiprazol	Kwetiapina	Różnica Latuda vs kwetiapina	Olanzapina	Różnica Latuda vs olanzapina
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	██████	█	██████
Zmniejszenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	██████	█	██████
Zwiększenie kosztu hospitalizacji z powodu nawrotu o 20%							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	██████	█	██████
Risperidon w ramach kolejnej linii leczenia zamiast amisulprydu							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	██████	█	██████
Zestaw użyteczności NICE							
Koszt całkowity [zł]	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
QALY	████	████	████	████	████	████	████
ICUR [zł/QALY]	█	█	██████	█	██████	█	██████

Tab. 37. Cena progowa w analizie wrażliwości.

[Redacted]	[Redacted]						
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3 Analiza probabilistyczna

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono poniżej. Wyniki analizy probabilistycznej są zbieżne z wynikami analizy deterministycznej.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu 135 000 zł/QALY z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniosło ██████████ zaś w wariancie bez RSS wyniosło 58%, 69%, 35%, odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną.

Wyniki analizy probabilistycznej dla perspektywy wspólnej są zbliżone. Efektywność kosztowa dla progu 135 000 zł/QALY z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS wyniosła ██████████ ██████████ zaś w wariancie bez RSS 58%, 66%, 32%, odpowiednio dla porównania z aripiprazolem, kwetiapiną i olanzapiną.

Tab. 38. Wyniki analizy probabilistycznej.

Porównanie	Delta QALY	Delta Koszt całkowity
Perspektywa NFZ z RSS		
Vs aripiprazol	██████████	██████████
Vs kwetiapina	██████████	██████████
Vs olanzapina	██████████	██████████
Perspektywa NFZ bez RSS		
Vs aripiprazol	0,020	1 668,32
Vs kwetiapina	0,043	2 380,27
Vs olanzapina	0,014	5 578,85
Perspektywa wspólna z RSS		
Vs aripiprazol	██████████	██████████
Vs kwetiapina	██████████	██████████
Vs olanzapina	██████████	██████████
Perspektywa wspólna bez RSS		
Vs aripiprazol	0,020	1 715,25
Vs kwetiapina	0,040	2 358,98
Vs olanzapina	0,009	5 686,64

Dane w modelu w arkuszu Simulations zakres D18:E19.

Ryc. 6. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ z RSS.



Ryc. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ z RSS.



Ryc. 8. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ z RSS.



Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ z RSS.



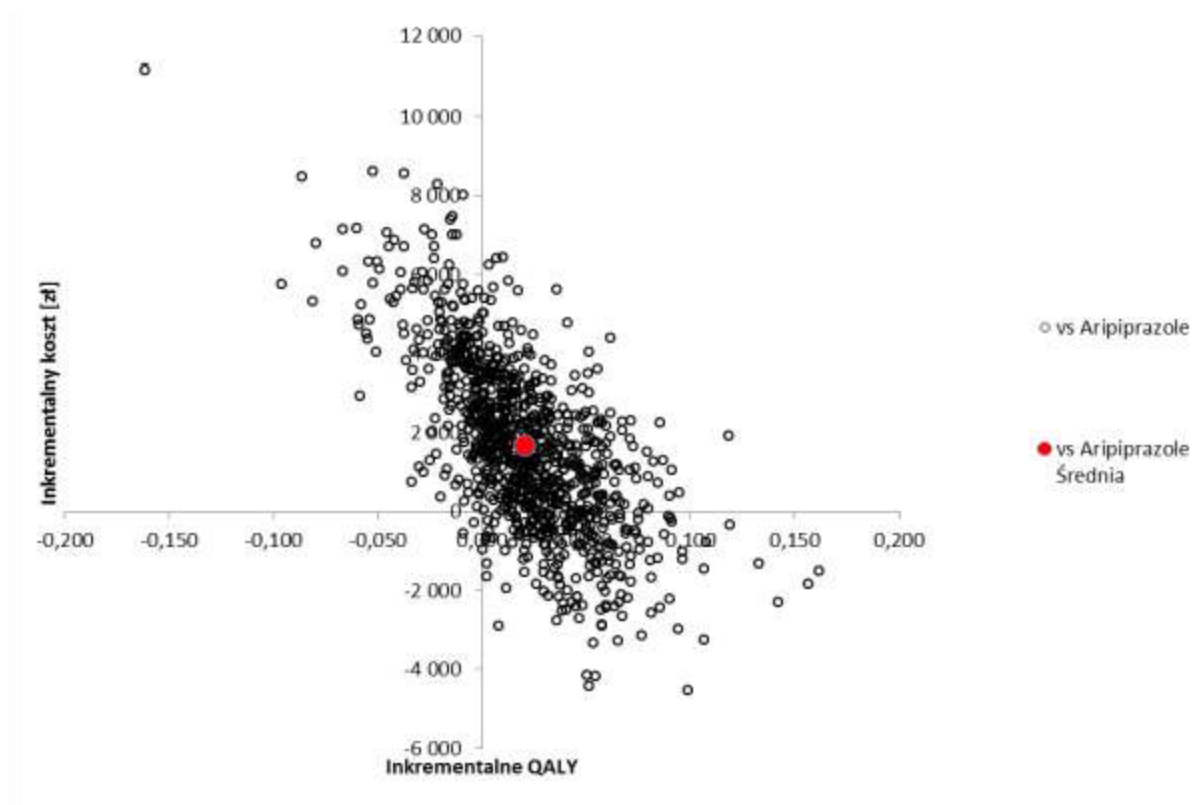
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa NFZ z RSS.



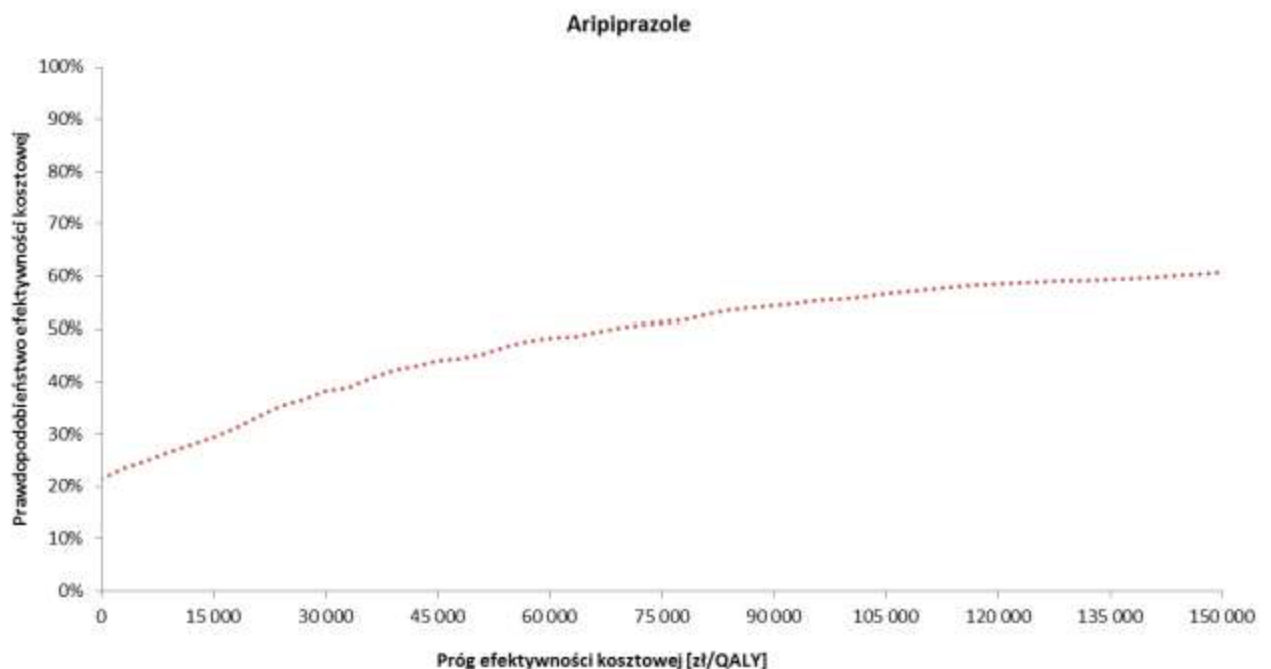
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa NFZ z RSS.



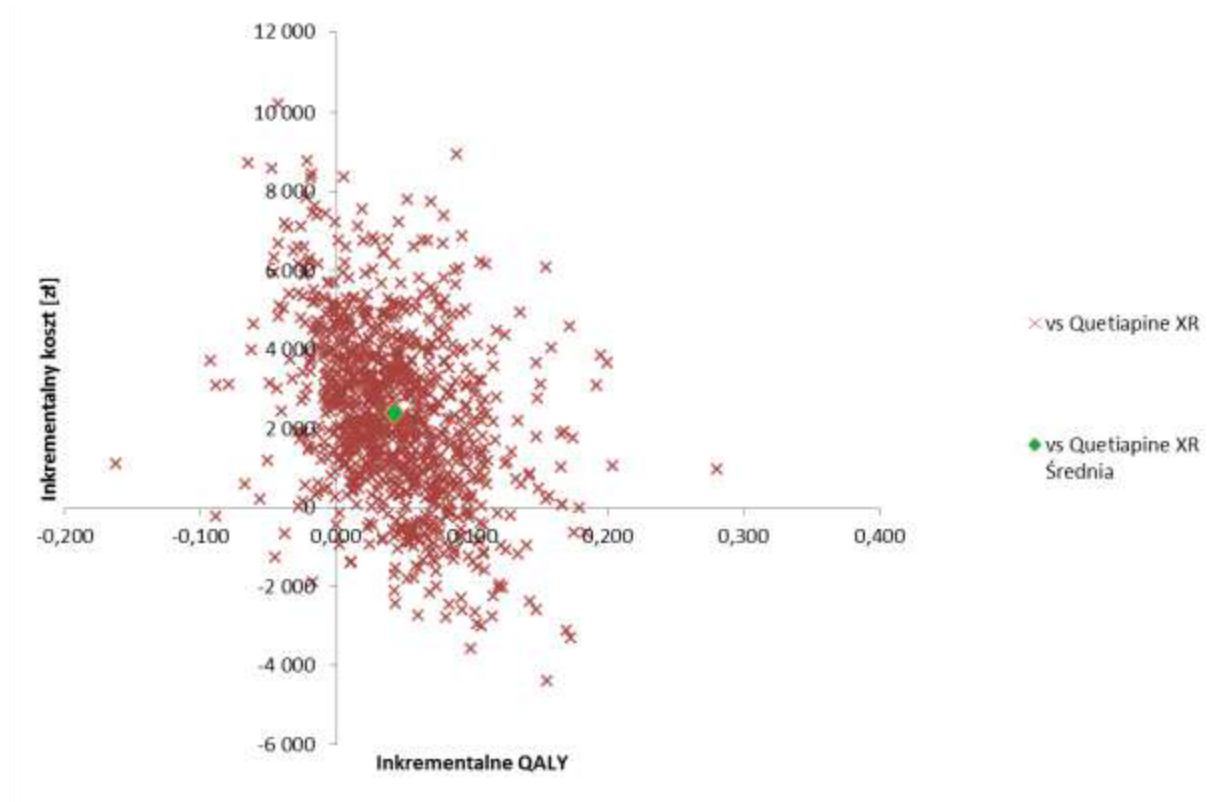
Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ bez RSS.



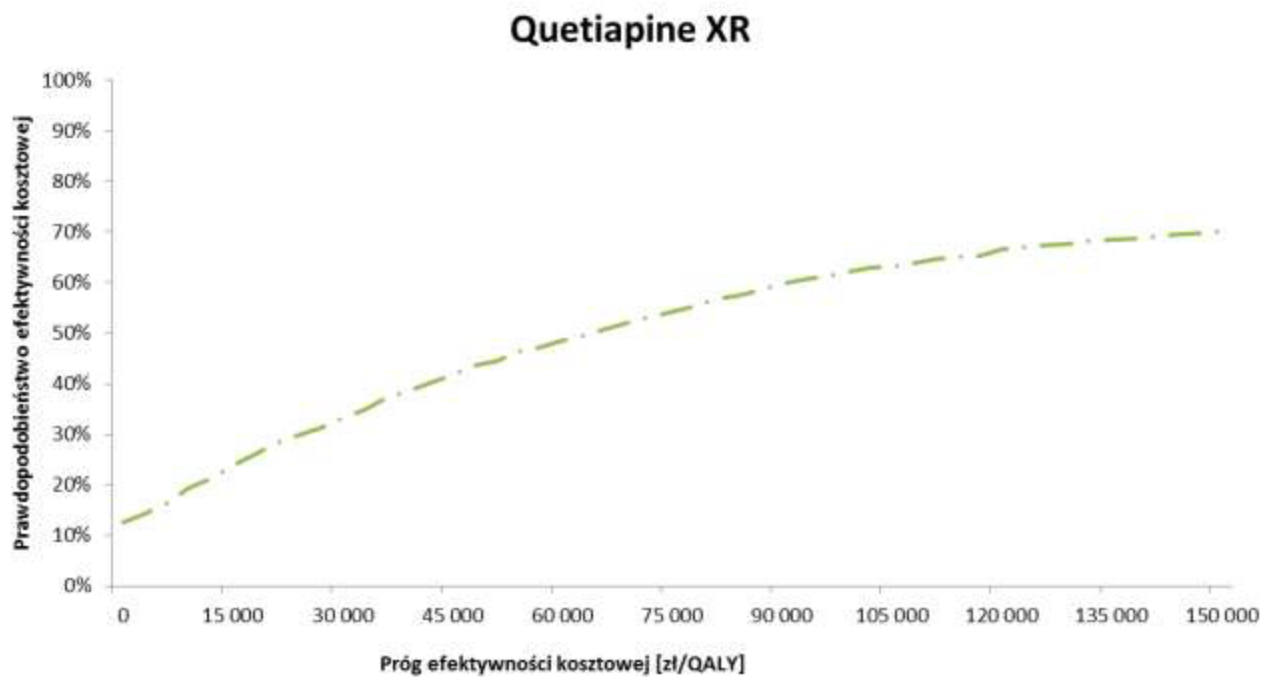
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ bez RSS.



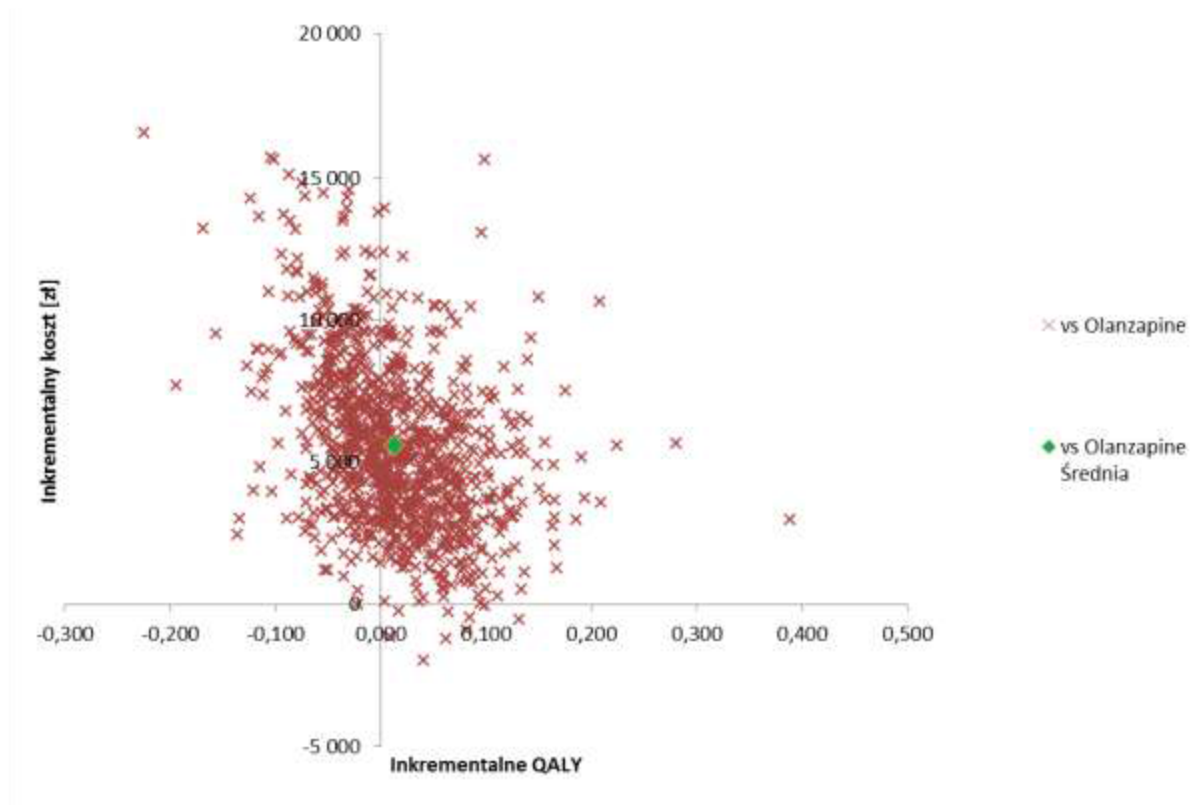
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.



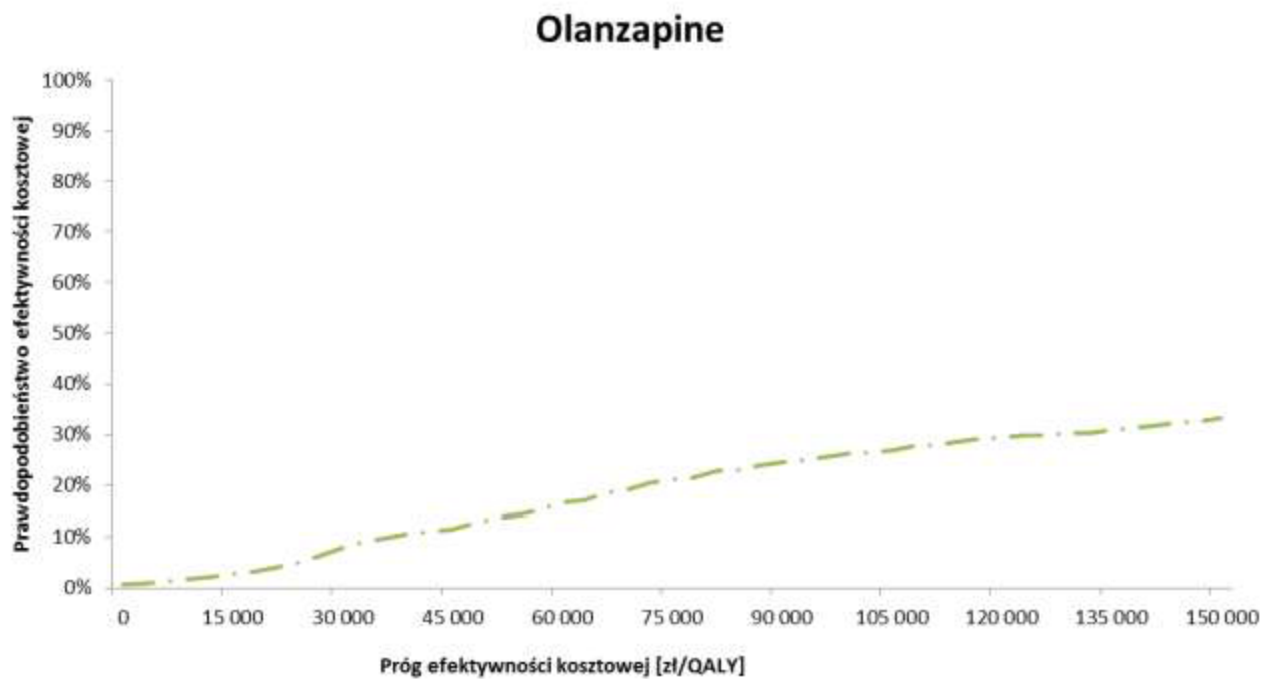
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.



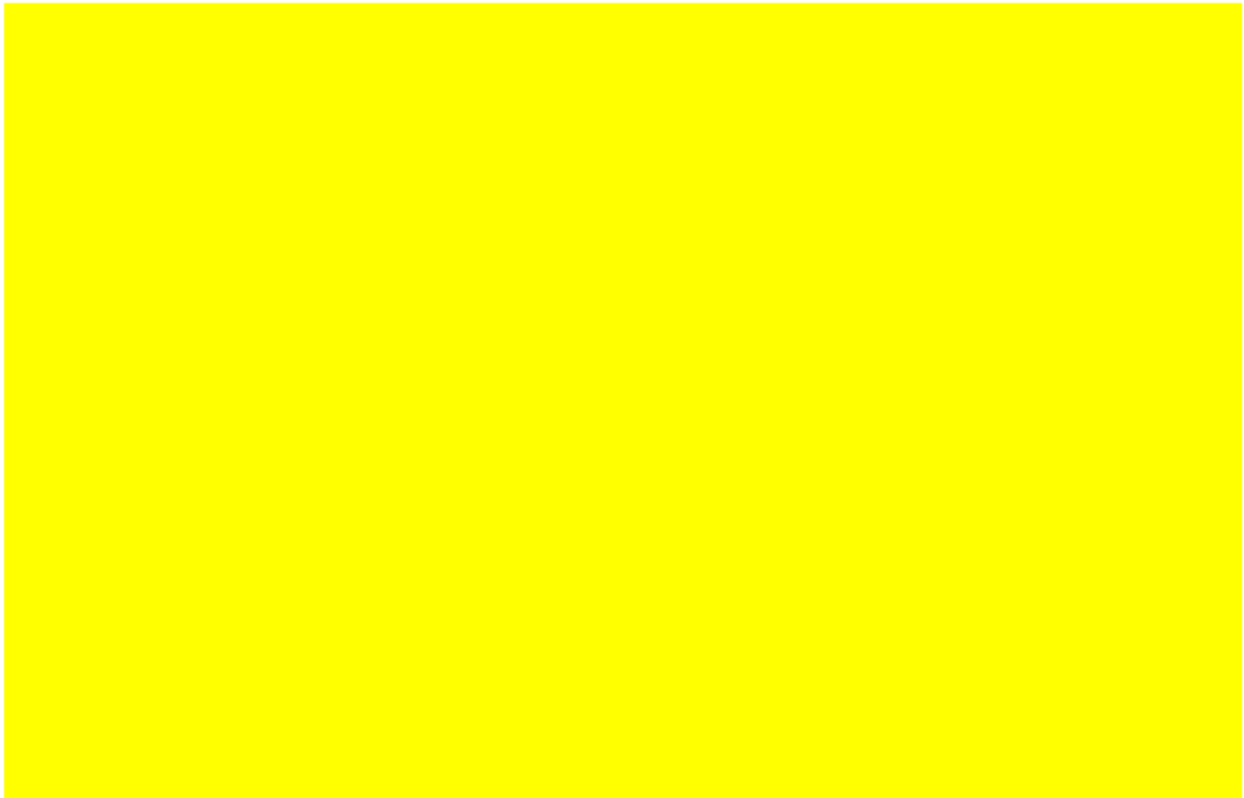
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.



Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.



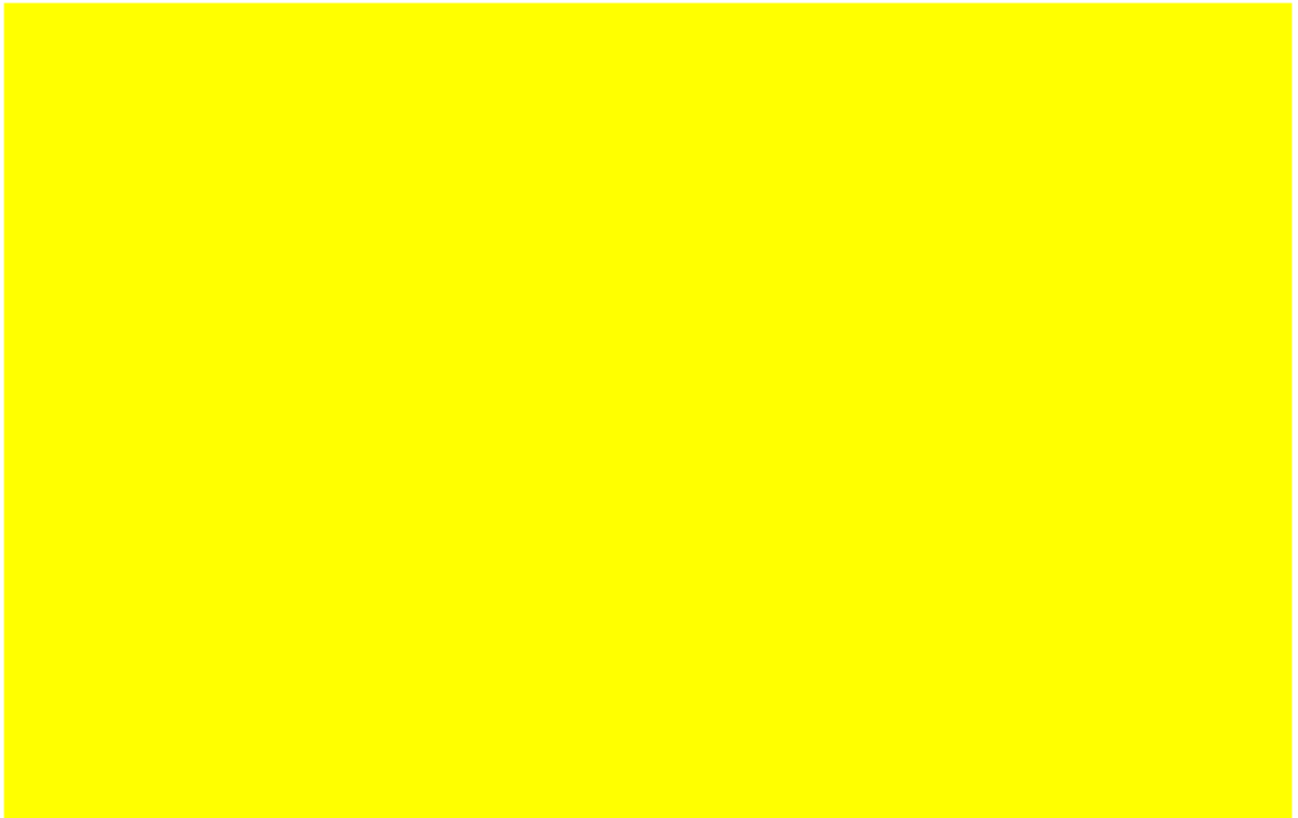
Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna z RSS.



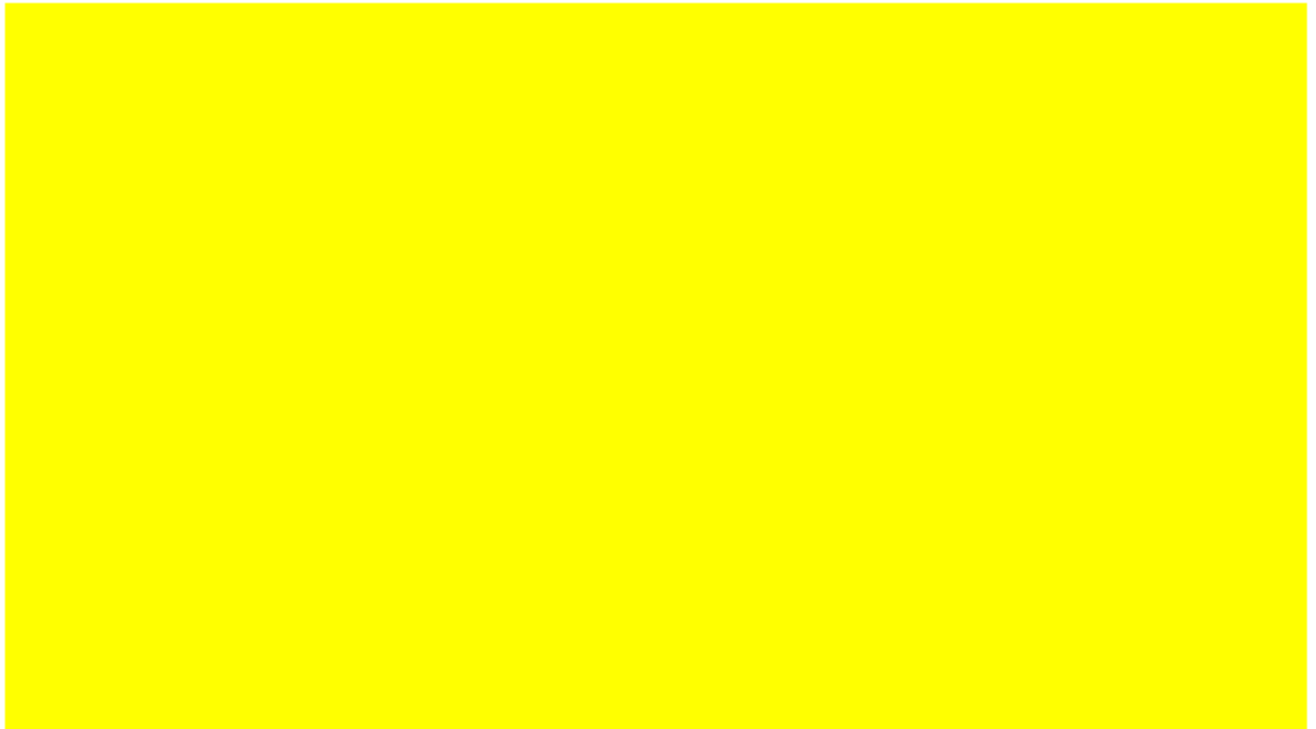
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna z RSS.



Ryc. 20. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna z RSS.



Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna z RSS.



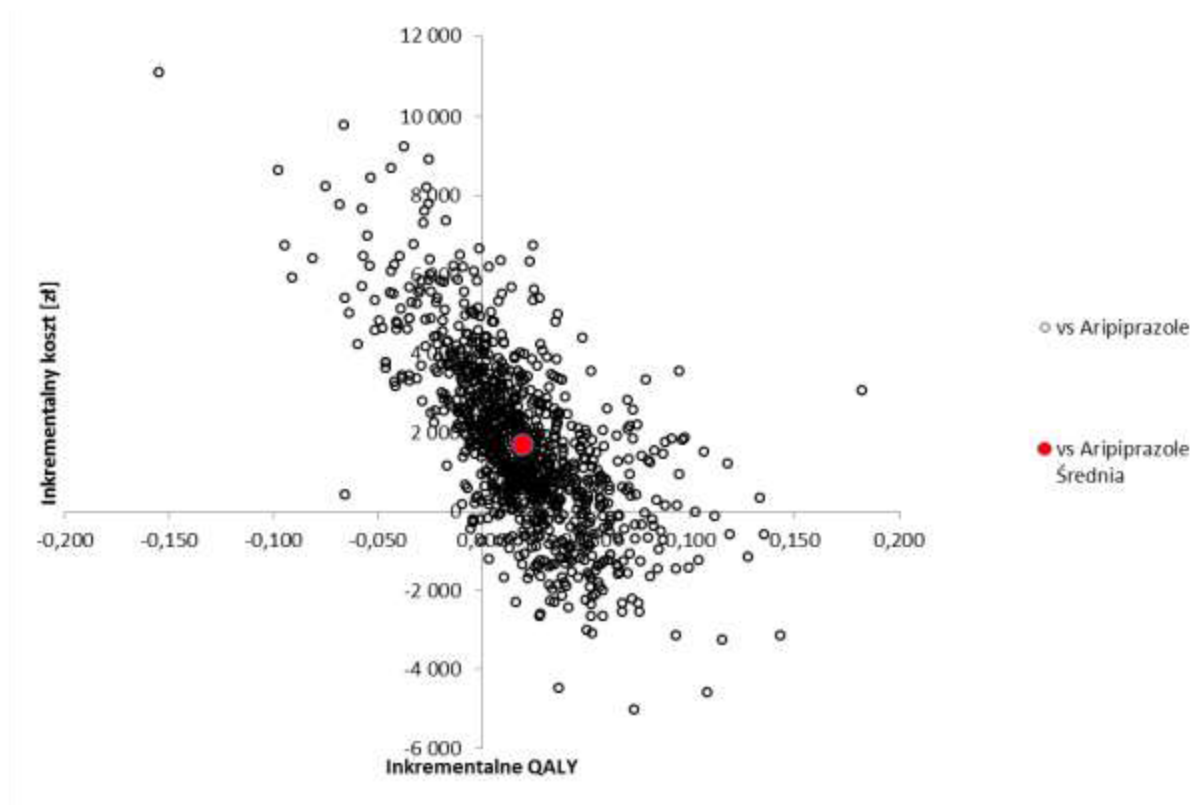
Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna z RSS.



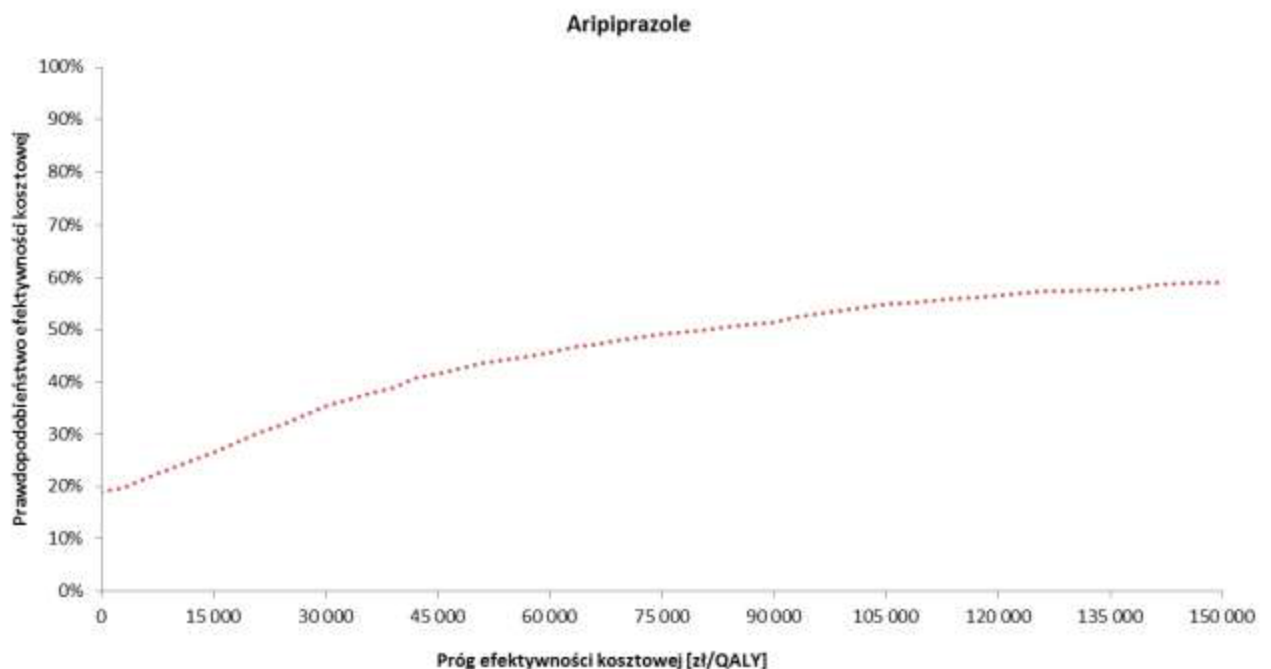
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna z RSS.



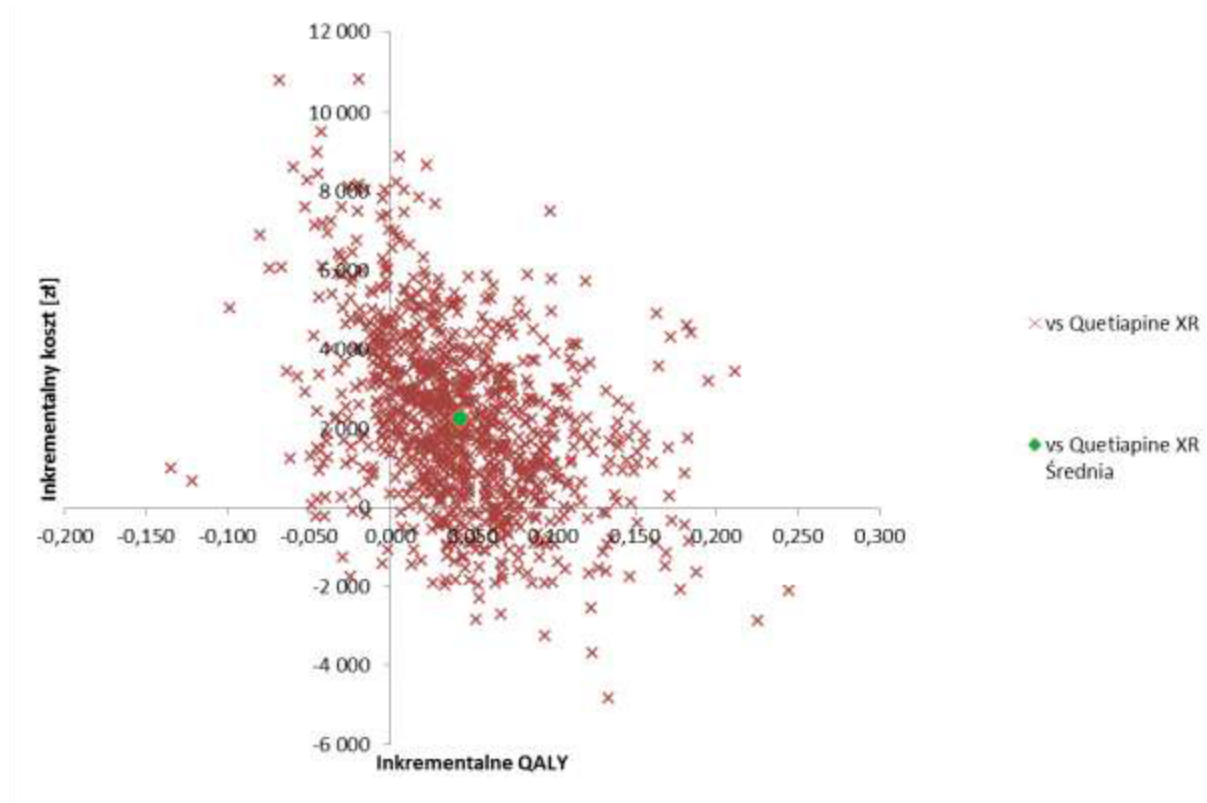
Ryc. 24. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna bez RSS.



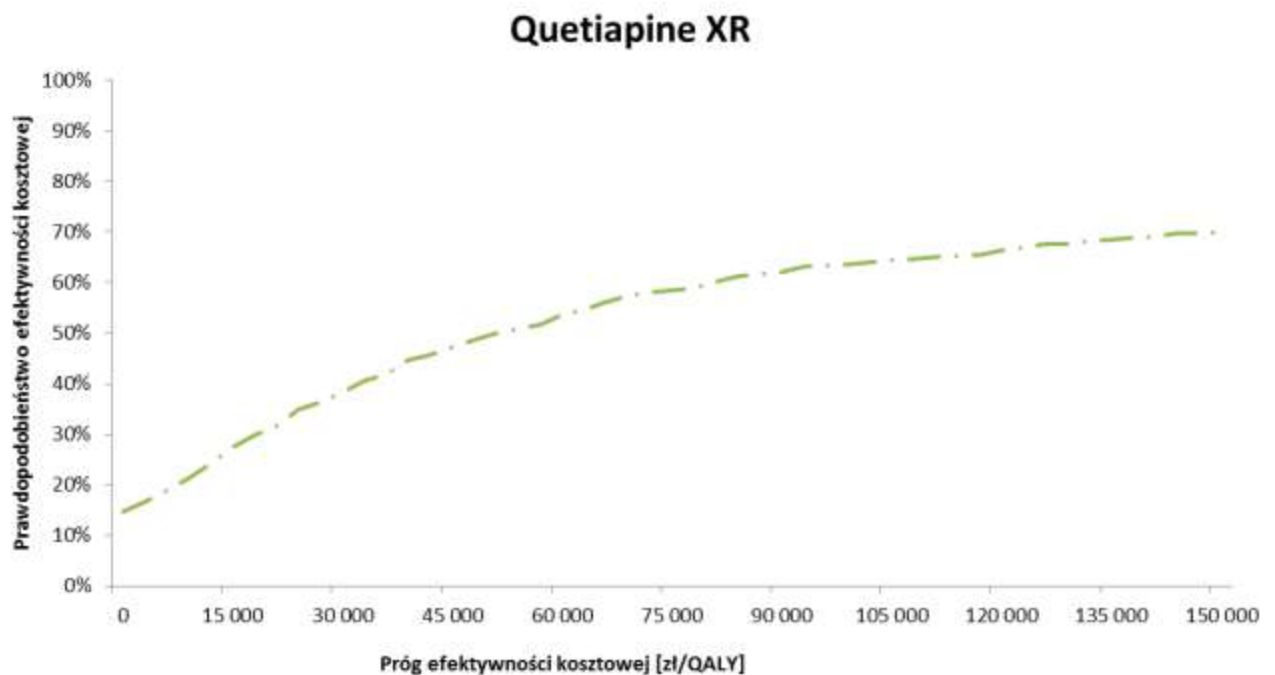
Ryc. 25. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna bez RSS.



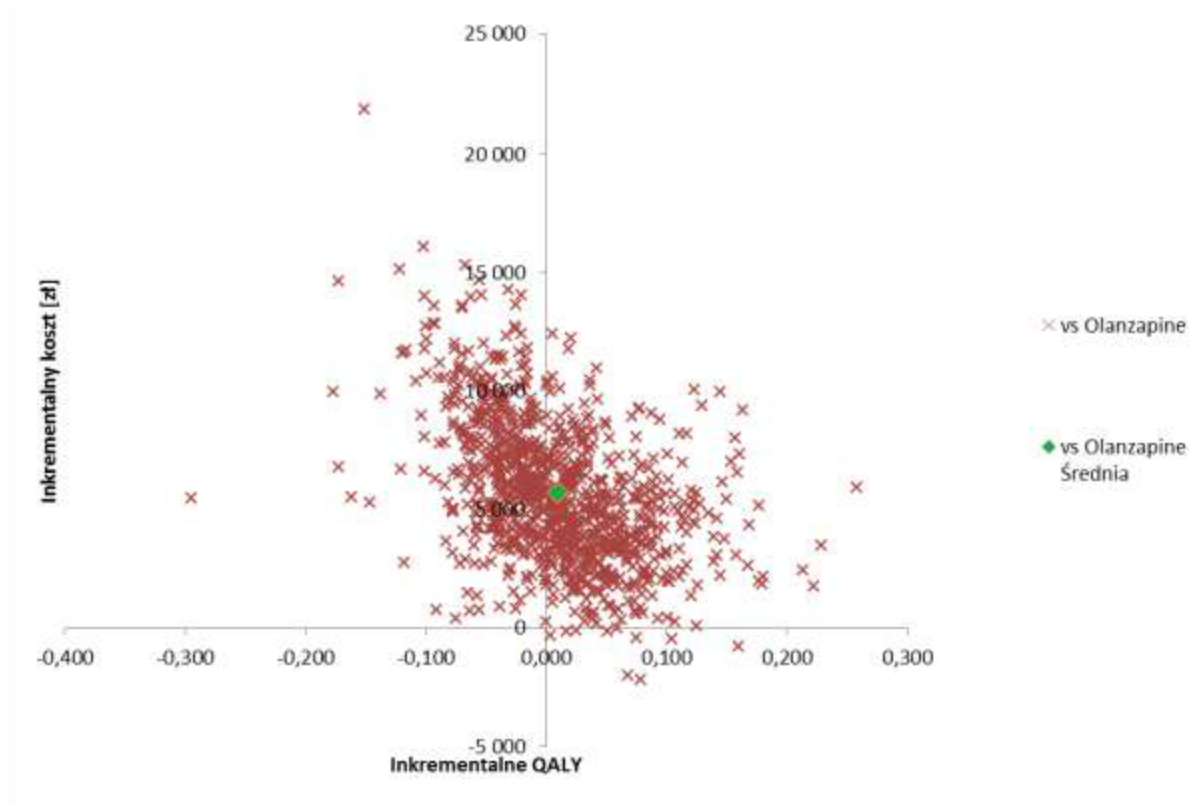
Ryc. 26. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.



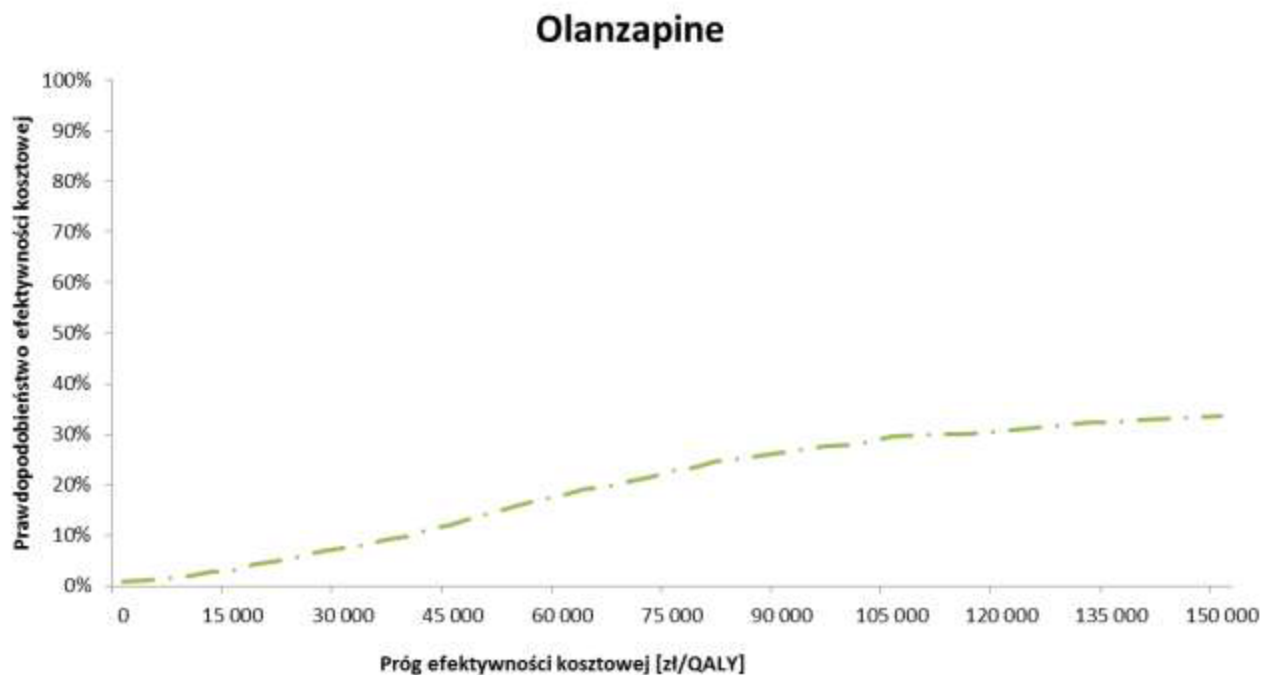
Ryc. 27. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna bez RSS



Ryc. 28. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.



Ryc. 29. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.



4 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest opieranie wyników skuteczności w długim horyzoncie czasowym dla większości leków na podstawie wyników porównania pośredniego, gdyż lurazydon został bezpośrednio porównany w badaniu długookresowym tylko z kwetiapiną (PEARL 3 Ext). Porównanie zostało wykonane przez autorów modelu a jego wyniki dla arypiprazolu zostały opublikowane w odnalezionych analizach ekonomicznych (Rajagopalan 2016, AWMMSG 2015, SMC 2014). Do oceny skuteczności leków w długim horyzoncie czasowym wykorzystano dane z 3 badań długookresowych (≥ 12 miesięcy). Badania te różniły się w zakresie charakterystyki chorych: średni wiek pacjentów w momencie diagnozy oraz kryteriami włączenia i wyłączenia pacjentów (obecność lub brak zaburzeń schizoafektywnych i oporności na leczenie). Ponadto jedno z badań długookresowych trwało 18 miesięcy. W celu wykonania porównania prawdopodobieństwo zdarzeń z tego badania przeszacowano na roczne zakładając stałe ryzyko w czasie. W chwili obecnej nie jest możliwe wykonanie innego porównania lurazydonu z komparatorami w długim horyzoncie czasowym. W analizie założono, że efekt względny dla ryzyka nawrotu będzie odpowiadać efektowi względnemu dla ryzyka hospitalizacji. Takie założenie wynikało z dostępności danych. Nie odnaleziono badań długookresowych (≥ 12 miesięcy) oceniających ryzyko nawrotu oprócz badania lurazydonu, co uniemożliwiło wykonanie porównania dla tego punktu końcowego. Wystąpienie nawrotu najczęściej wiąże się z wystąpieniem hospitalizacji (90% wg opinii ekspertów; patrz AOTMiT 2015b), stąd też do oceny ryzyka nawrotu wykorzystano efekt względny dla ryzyka hospitalizacji. W przeglądzie Cochrane oceniającym nawroty włączono i meta-analizowano badania o różnych definicjach nawrotu, w tym badania, które nawrót definiowały jako wystąpienie hospitalizacji (Leucht 2012). W badaniu PEARL 3 Ext oceniono zarówno ryzyko hospitalizacji jak i ryzyko nawrotu. Wartość hazardu względnego dla hospitalizacji była korzystniejsza dla lurazydonu w porównaniu do hazardu względnego dla nawrotu. W modelu krzywą dla lurazydonu i kwetiapiny modelowano jako krzywą ryzyka nawrotu uzyskaną bezpośrednio z badania PEARL 3 Ext, stąd też przyjęte założenie można uznać za konserwatywne.

Brak opublikowanych zestawów użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych metodą EQ-5D dla pacjentów ze schizofrenią może wynikać z ograniczeń metody EQ-5D w tej populacji chorych. Autorzy wskazują, że skala EQ-5D w chorobach psychicznych w tym w schizofrenii, może nie być dostatecznie czuła na zmiany stanu zdrowia chorego (Papaioannou 2011, Brazier 2014). Wykorzystany w scenariuszu podstawowym zestaw użyteczności wyznaczony metodą bezpośrednią został wcześniej wykorzystany w analizie złożonej do AOTMiT (AOTMiT 2015b). AOTMiT nie zgłosiła uwag do wybranego zestawu użyteczności (AOTMiT 2015a). Drugi odnaleziony zestaw (starszy) został przygotowany i zastosowany w analizie NICE (NICE 2014). NICE w swoich analizach preferuje metodę EQ-5D a inne metody są możliwe do zastosowania tylko w przypadku uzasadnionego braku takich danych lub gdy metoda EQ-5D nie jest właściwa do oceny danej jednostki chorobowej. Zestaw przygotowany na potrzeby NICE zawierał wartości użyteczności kalkulowane z różnych stanów zdrowia wyznaczone metodą bezpośrednią. Przewagą zestawu Briggs 2008 nad zestawem NICE jest brak konieczności kalkulowania użyteczności dla stanów występujących w modelu. Ponadto zestaw Briggs 2008 został wyznaczony w populacji europejskiej podczas, gdy zestaw NICE w populacji amerykańskiej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe są jednym z czynników decydujących o wyborze terapii dla pacjenta ze schizofrenią (NICE 2014). W modelu nie uwzględniono kosztów i konsekwencji zdrowotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych podobnie jak w analizie NICE (NICE 2014). Gdyż istnieje ryzyko, że uwzględniając zdarzenia sercowo-naczyniowe zostaną policzone podwójnie konsekwencje zdrowotne cukrzycy. W meta-analizie Leucht 2013 stwierdzono, że lurazydon ma najmniejsze ryzyko wydłużenia odcinka QT. Wartość OR w porównaniu z placebo wyniosła 0,77 (95%CrI: 0,61; 0,96) i była znacząco lepsza w porównaniu z kwetiapiną. Biorąc pod uwagę powyższe brak uwzględnienia wpływu terapii na zdarzenia sercowo-naczyniowe jest założeniem konserwatywnym.

Czynnikiem ograniczającym jest również ocena kosztów z wykorzystaniem opinii eksperta. Wynika to z faktu, że nie odnaleziono innego alternatywnego źródła wiarygodnych danych dla polskiej populacji pacjentów ze schizofrenią. Opinie te zostały wykorzystane w modelu złożonym do AOTMiT dla innego preparatu stosowanego w leczeniu schizofrenii (AOTMiT 2015b). Nie zidentyfikowano krytycznych uwag AOTMiT dotyczących opisanego zużycia zasobów na podstawie opinii eksperta (AOTMiT 2015a). Wydaje się, że oszacowane koszty stanów zdrowia i działań niepożądanych właściwie oddają polską rzeczywistość.

5 Dyskusja

Mocną stroną analizy jest fakt wykorzystania w modelu danych pojedynczych pacjentów z długookresowego badania PEARL 3 Ext (12 miesięcy). W badaniu zaplanowano analizę nawrotów jako punkt końcowy, a projekt badania odzwierciedlał praktykę kliniczną. Zgodnie z analizą danych z badania ryzyko wystąpienia nawrotu jest mniejsze w grupie stosującej lurazydon, choć wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Natomiast w badaniu PEARL 3 Ext stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia hospitalizacji pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. Konsekwencją nawrotu w większości przypadków jest konieczność hospitalizacji pacjenta. W Polsce zgodnie z opinią eksperta hospitalizuje się 90% pacjentów z nawrotem schizofrenii. W niektórych badaniach leków na schizofrenię nawrót definiowano jako konieczność hospitalizacji (Leucht 2012). Ponadto w badaniu PEARL 3 Ext stan remisji wg kryteriów RSWG osiągnęło istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. Badania obserwacyjne (badania praktyki klinicznej) potwierdzają mniejszą częstość hospitalizacji wśród pacjentów leczonych lurazydonem w porównaniu z kwetiapiną. Hospitalizacje generują znaczną część kosztów związanych z leczeniem schizofrenii. Mniejsza częstość hospitalizacji to oszczędności dla budżetu płatnika.

W modelu uwzględniono standaryzowany współczynnik zgonu dla chorych na schizofrenię z badania Brown 2008, wskazujący na zwiększenie śmiertelności w tej grupie chorych ok. 2,8 razy w porównaniu z populacją generalną. Odnaleziono również meta-analizę badań dotyczących zwiększenia śmiertelności u osób chorych na schizofrenię (Saha 2007). Zgodnie z wynikami meta-analizy wzrost śmiertelności wynosi ok. 2,58 razy. Do modelu w scenariuszu podstawowym wprowadzono wartość z nowszego badania Brown 2008, gdyż do meta-analizy Saha 2007 włączano różnej jakości badania o różnej metodologii. Badanie Brown 2008 jest dobrym jakościowo badaniem: objęło znaczną populację pacjentów ze schizofrenią z jednego regionu kraju, którą obserwowano przez długi okres czasu, tj. 25 lat. Ponadto wartości wprowadzone do modelu z badania Brown 2008 dają bardziej konserwatywne wyniki w porównaniu ze scenariuszem, w którym wykorzystano dane z meta-analizy Saha 2007.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lurazydonu u pacjentów ze schizofrenią. W trzech najnowszych analizach podobnie jak w niniejszej zastosowano technikę analizy użyteczności i kosztów (Rajagopalan 2016, AWMSG 2015, SMC 2014). Horyzont analizy był zgodny z przyjętym w analizie wykonanej przez NICE (NICE 2014). Dotychczas stosowane modele do oceny efektywności kosztowej lurazydonu miały zbliżoną strukturę i uwzględniały podobne parametry (Rajagopalan 2016, AWMSG 2015, SMC 2014, Rajagopalan 2013, O'Day 2013). Spośród odnalezionych analiz 3 to analizy złożone przez podmiot odpowiedzialny w celu uzyskania decyzji refundacyjnej i opisane w dokumentach agencji oceniających wnioski (AWMSG 2015, SMC 2014, CADTH 2014). Decyzje refundacyjne tych 3 agencji były pozytywne (Szkocja, Walia, Kanada).

6 Wnioski

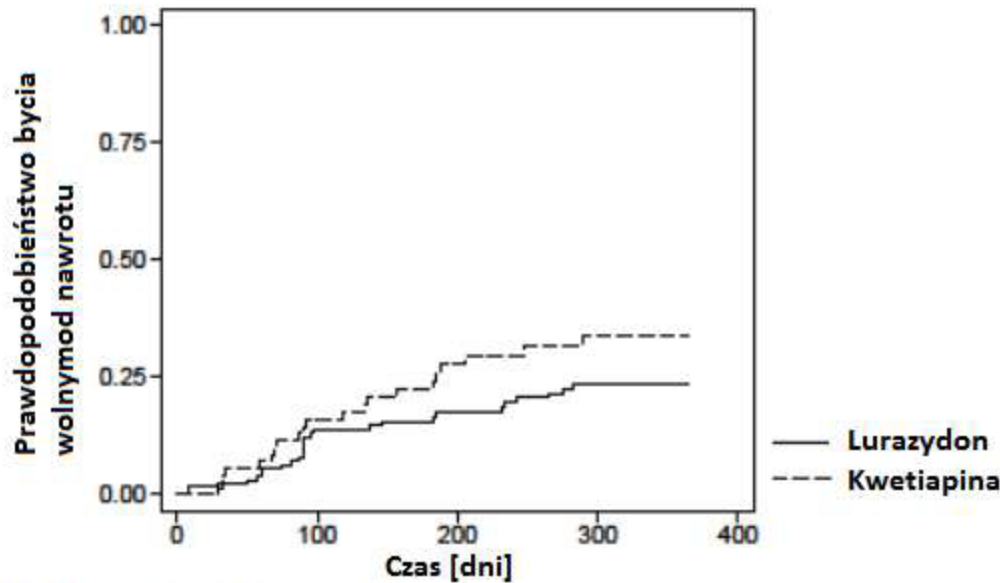
[Redacted text block]

7 Aneks

7.1 Modelowanie ryzyka nawrotu

We wszystkich analizach wiek i płeć były kowariantami. Na Ryc. 30 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera z badania PEARL 3 Ext dla ryzyka nawrotu. Zgodnie z wynikami badania terapia lurazydonem wiązała się z mniejszym ryzykiem nawrotu po 365 dniach od rozpoczęcia terapii w porównaniu z kwetiapiną (23,7% vs 33,6%; HR=0,720 95%CI: 0,410-1,295)

Ryc. 30. Krzywa Kaplana-Meiera - ang. *failure function* dla ryzyka nawrotu z badania PEARL 3 Ext.



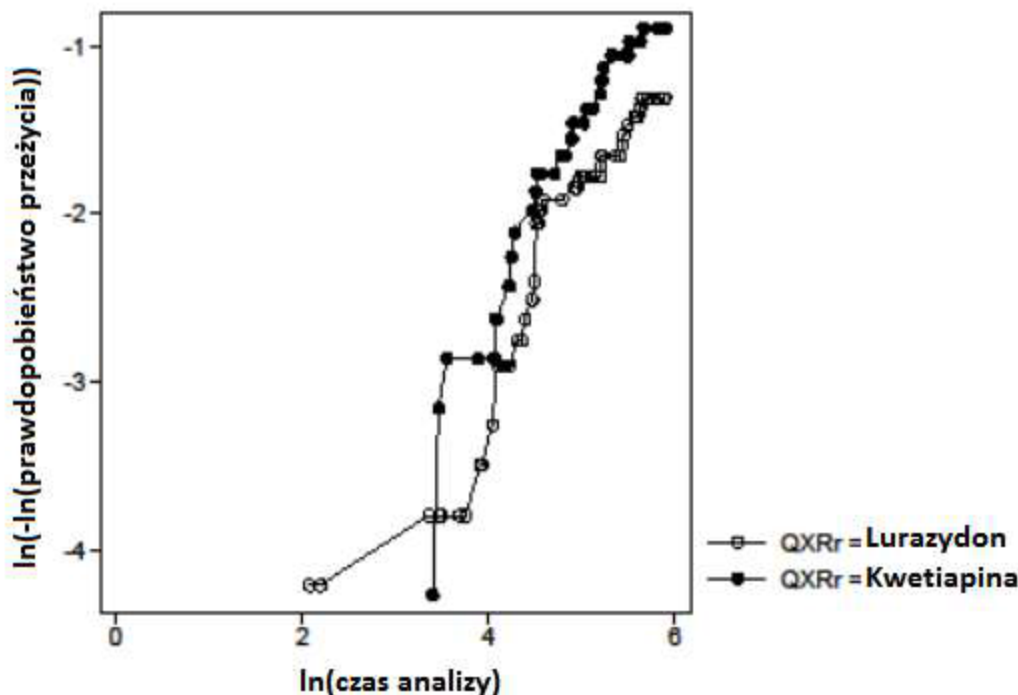
Liczba zagrożonych pacjentów

Lurazydon	139	124	100	89	82	73	69	0
Kwetiapina	79	67	52	46	39	33	31	0

Skumulowany wykres hazardu zamieszczono na Ryc. 31. Analiza krzywej dla lurazydonu oraz kwetiapiny wskazuje, że krzywe nie są liniami prostymi a także nie przebiegają równoległe do siebie (z wyjątkiem okresu od 50. Dnia). Wytyczne NICE DSU 2013 były stworzone z myślą o analizie przeżycia w badaniach onkologicznych między nowym lekiem a obecnie dostępną terapią (dwoma interwencjami). W niniejszej analizie zostanie uwzględnionych więcej niż 2 leki. Dla większości z nich nie są dostępne badania bezpośrednie porównujące te leki z lurazydonem. Stąd też wykorzystanie w analizie wartości hazardu względnego pozwoli na uproszczenie analizy dając tym samym bardziej przejrzyste podejście. Ponadto umożliwi przeprowadzenie prostszej analizy wrażliwości.¹ Biorąc pod uwagę powyższe w analizie założono jeden typ modelu do opisu ryzyka nawrotu mając na uwadze ograniczenie takiego podejścia.

¹ W alternatywnym założeniu indywidualne modele dla każdego z komparatorów wymagałyby w analizie wrażliwości zróżnicowania parametru kształtu i skali dla każdej z terapii niezależnie. Dla wykonanego na potrzeby analizy założenia analiza wrażliwości będzie się opierać na zróżnicowaniu wartości hazardu względnego.

Ryc. 31. Log-skumulowany wykres hazardu dla czasu do wystąpienia nawrotu w badaniu PEARL 3 Ext.

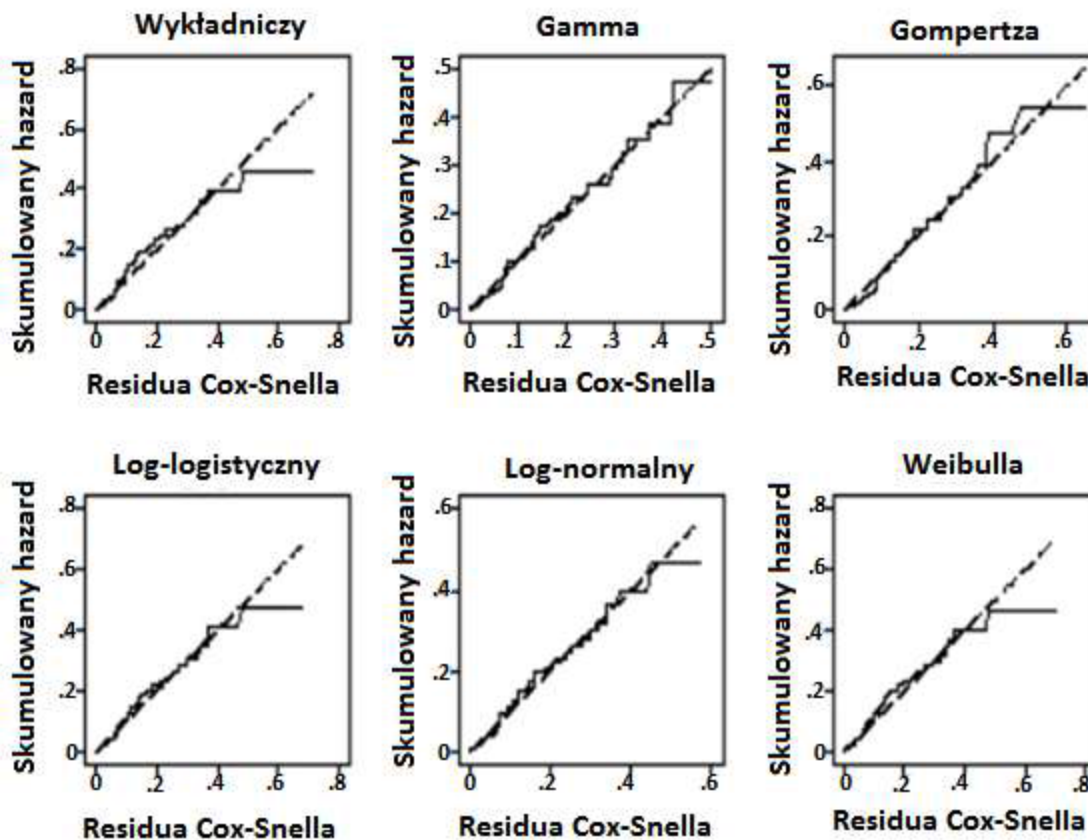


Na Ryc. 32 przedstawiono funkcję residuów Cox-Snella dla testowanych rozkładów. Większość rozkładów miała źle dopasowane residua przy dużych skumulowanych hazardach. Wyjątkiem jest rozkład gamma i w mniejszym stopniu rozkład log-normalny. W Tab. 39 zamieszczono wyniki porównania statystycznego modeli. Najniższą wartości kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) stwierdzono dla rozkładu Gompertza oraz log-normalnego (aczkolwiek wszystkie testowane rozkłady miały zbliżoną wartość AIC). Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz (BIC) wskazuje na rozkład wykładniczy, podczas gdy wartość dla rozkładu Gompertza oraz log-normalnego nie odbiegały znacząco.

Wyniki analizy statystycznej nie są jednoznaczne. Mimo, że analiza statystyczna jest użyteczna w ocenie stopnia dopasowania rozkładu do danych to w procesie wyboru powinno się brać pod uwagę również kliniczne prawdopodobieństwo takiego rozkładu. Na przykład rozkład Weibulla jest monotoniczny, podczas gdy rozkład log-normalny lub log-logistyczny pozwalają na zwiększenie hazardu a następnie jego zmniejszenia w czasie. Optymalny wybór rozkładu powinien być dokonywany w oparciu o kliniczne prawdopodobieństwo i wizualną ocenę przebiegu krzywej. Biorąc pod uwagę wyniki testów statystycznych, kliniczne prawdopodobieństwo oraz wizualny przebieg krzywej wybrano rozkład log-normalny. W ramach analizy wrażliwości zostanie przetestowany rozkład Gompertza.

Dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia zastosowano rozkład wykładniczy w celu uproszczenia modelowania. Celem niniejszej analizy nie jest porównanie ścieżek postępowania terapeutycznego u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. W innych modelach ekonomicznych również przyjmowano uproszczone modelowanie tego ryzyka poprzez określenie stałej wartości ryzyka nawrotu dla kolejnych linii leczenia (NICE 2014).

Ryc. 32. Residua Cox-Snella dla testowanych rozkładów dla ryzyka nawrotu.



Tab. 39. Analiza statystyczna dopasowanych rozkładów do ryzyka nawrotu z badania PEARL 3 Ext.

Rozkład	AIC	BIC
Log-normalny	326,5652	343,4877
Gompertza	326,2038	343,1263
Gamma	328,2146	348,5216
Log-logistyczny	328,6907	345,6132
Wykładniczy	328,7663	342,3043
Weibulla	330,4457	347,3682

7.2 Modelowanie ryzyka zaprzestania terapii w kolejnych tygodniach terapii

W celu oszacowania prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia w cyklu i ekstrapolacji tego prawdopodobieństwa na cały horyzont analizy dopasowano do danych z badania PEARL 3 Ext model parametryczny. Dopasowanie modelu parametrycznego wykonano zgodnie z wytycznymi NICE DSU (NICE DSU 2013). Przebieg procesu dopasowania krzywych był taki sam jak dla modelowania ryzyka nawrotu (patrz aneks 7.1). Wyniki dopasowania podsumowano w niniejszym rozdziale.

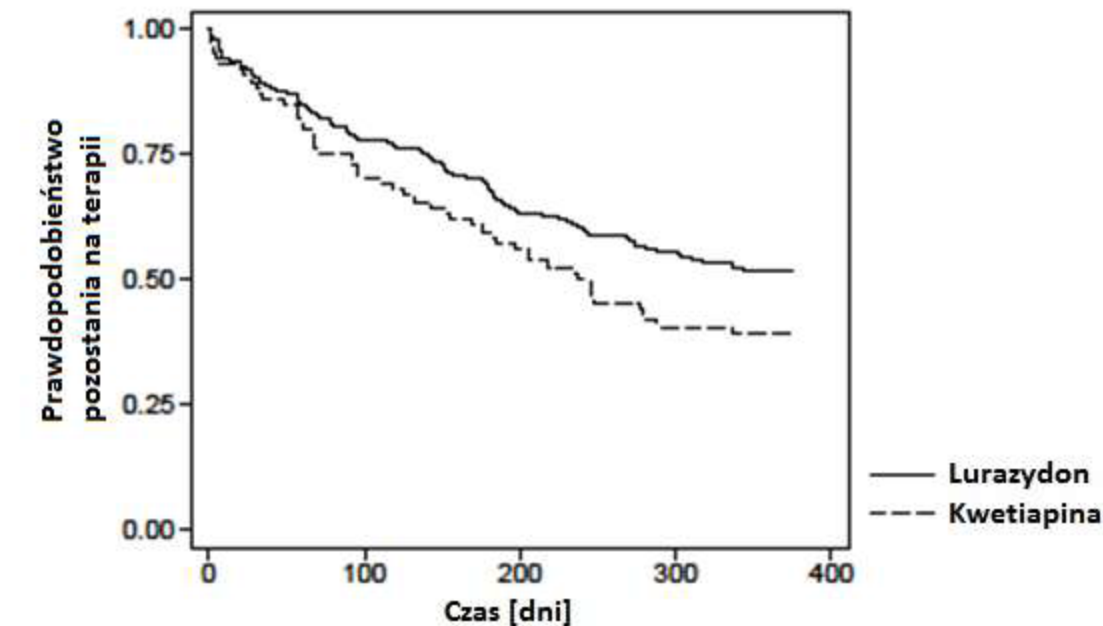
Relatywnie proste oraz równoległe krzywe dla skumulowanego hazardu (Ryc. 34) wskazują, że założenie o proporcjonalnym hazardzie jest właściwe.

Residua Cox-Snella (Ryc. 35) po wizualnej ocenie wskazują dobre dopasowanie do danych rozkładu gamma, Gompertza, Weibulla i log-logistycznego. Wyniki analizy statystycznej były zróżnicowane pomiędzy rozkładami w niewielkim stopniu (Tab. 40).

W ramach scenariusza podstawowego został wybrany rozkład Weibulla. Wybrano rozkład Weibulla z uwagi, że prawdopodobieństwo pozostania na terapii zmierza ku 0% wraz z upływem czasu, co wydaje się zgodne z badaniami długookresowymi takimi jak CATIE. W badaniu CATIE obserwowano systematyczne zmniejszanie prawdopodobieństwa pozostania na leczeniu między 12 a 18 miesiącem terapii.

Dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia zastosowano rozkład wykładniczy w celu uproszczenia modelowania. Celem niniejszej analizy nie jest porównanie ścieżek postępowania terapeutycznego u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. W innych modelach ekonomicznych również przyjmowano uproszczone modelowanie tego prawdopodobieństwa poprzez określenie stałej wartości prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia dla kolejnych linii leczenia (NICE 2014).

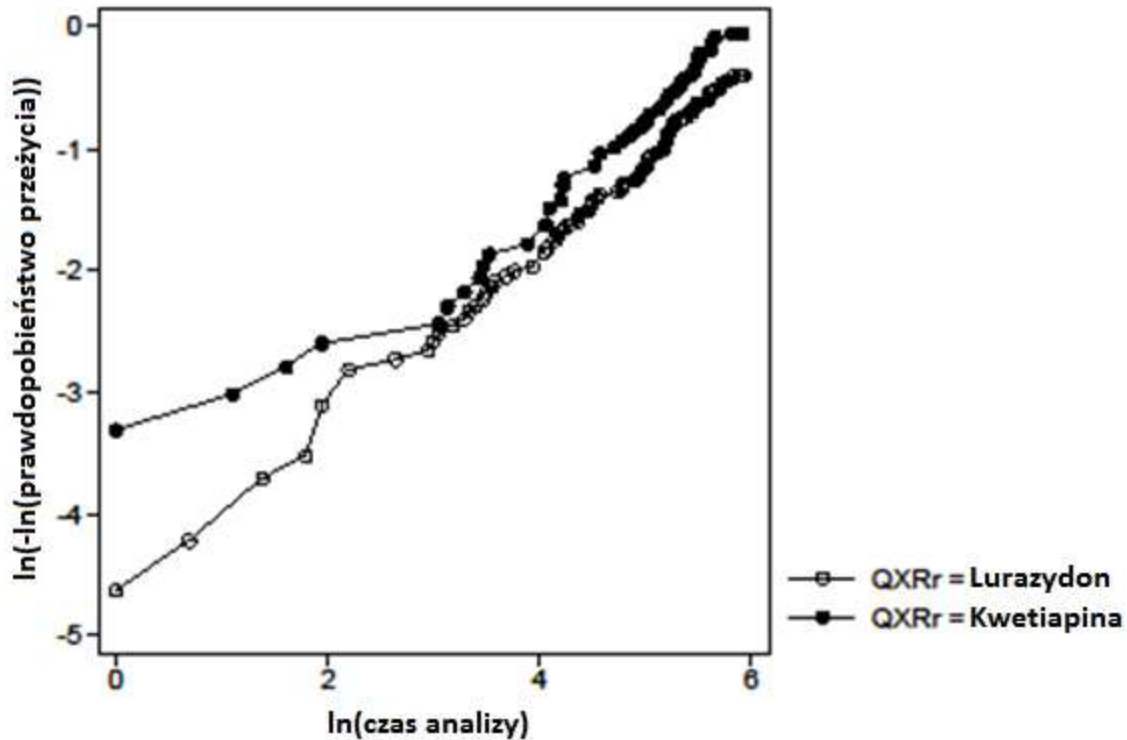
Ryc. 33. Krzywa Kaplana-Meiera dla ryzyka zaprzestania leczenia z badania PEARL 3 Ext.



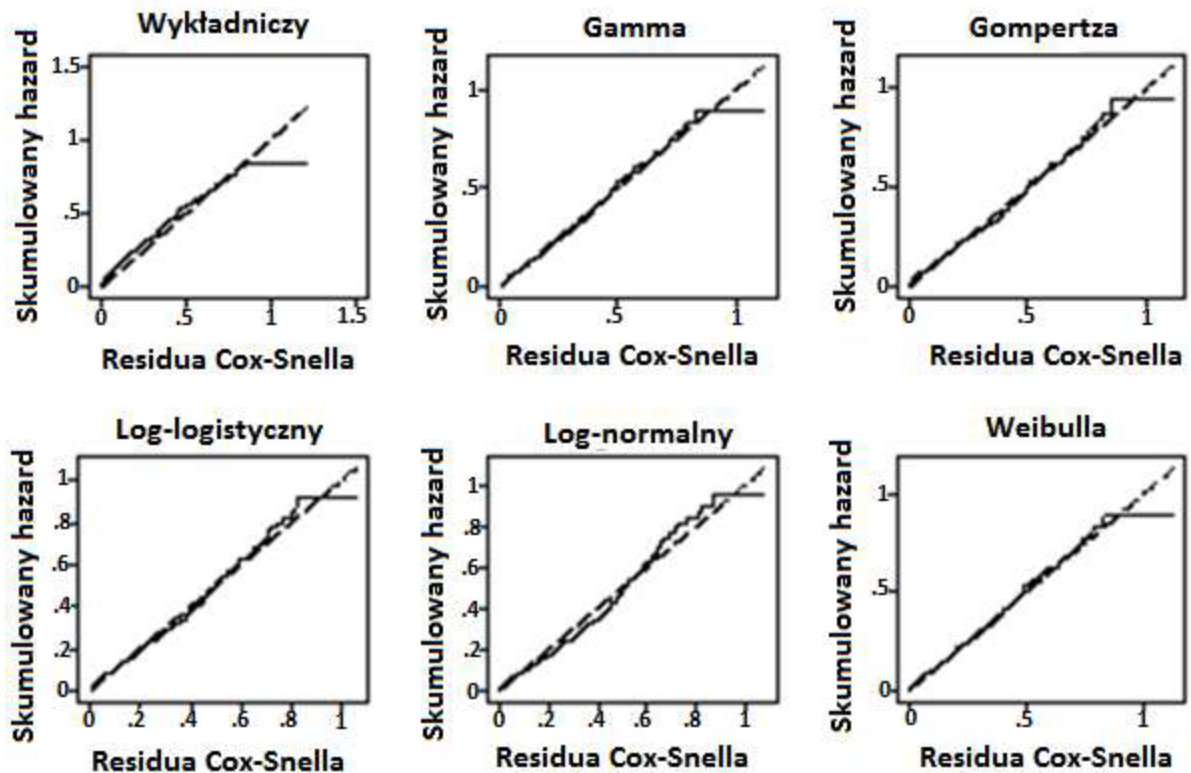
Liczba zagrożonych pacjentów

Lurazydon	207	180	161	145	129	117	110	0
Kwetiapina	84	71	58	52	44	36	34	0

Ryc. 34. Log-skumulowany wykres hazardu dla czasu do wystąpienia zaprzestania leczenia w badaniu PEARL 3 Ext.



Ryc. 35. Residua Cox-Snella dla testowanych rozkładów dla ryzyka zaprzestania leczenia w kolejnych tygodniach.



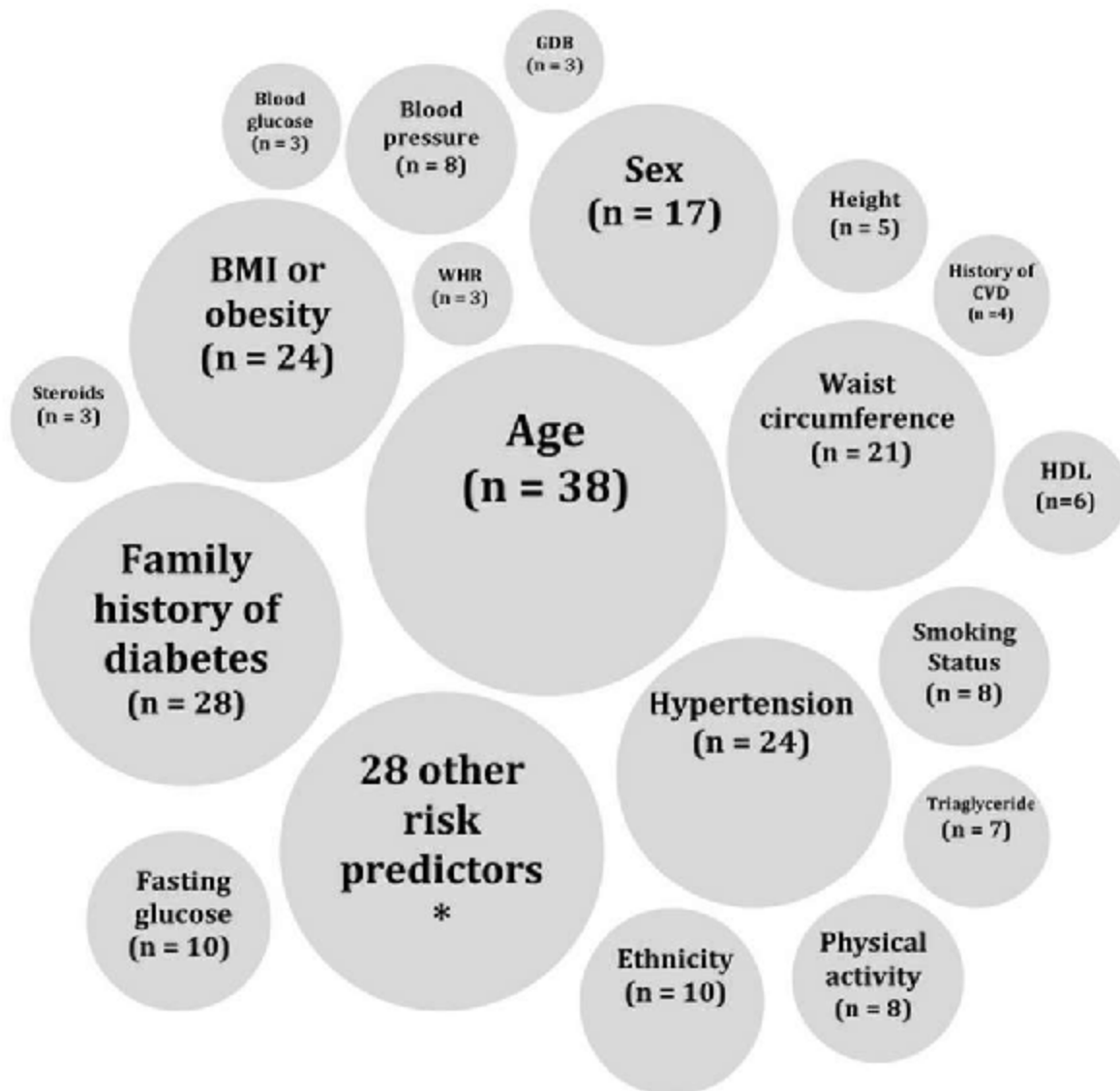
Tab. 40. Analiza statystyczna dopasowanych rozkładów do ryzyka zaprzestania leczenia w kolejnych tygodniach leczenia z badania PEARL 3 Ext.

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	842,9575	861,3241
Log-logistyczny	844,0037	862,3704
Gamma	844,9253	866,9652
Gompertza	846,0767	864,4433
Log-normalny	849,8756	868,2422
Wykładniczy	854,9638	869,6571

7.3 Wpływ zwiększenia masy ciała na występowanie cukrzycy

Dotychczas podjęto wiele prób zbudowania modelu opisującego czynniki ryzyka związane z rozwojem cukrzycy typu 2 (patrz Noble 2011). Przegląd systematyczny Collins 2011 wskazuje, że czynniki związane z masą ciała (BMI, nadwaga lub obwód ciała) zostały uwzględnione w większości modeli rozwoju cukrzycy (Ryc. 36). W niniejszym modelu powiązано występowanie cukrzycy z przyrostem masy ciała.

Ryc. 36. Czynniki uwzględniane w modelach rozwoju cukrzycy za Collins 2011.



7.4 Tablice trwania życia

Tab. 41. Tablica trwania życia (GUS 2016).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00448	0,00355	51	0,00739	0,00276
1	0,00024	0,00024	52	0,00813	0,00306
2	0,00019	0,00015	53	0,00893	0,0034
3	0,00016	0,00009	54	0,00981	0,00377
4	0,00013	0,00008	55	0,01075	0,00417
5	0,00011	0,00008	56	0,01177	0,00461
6	0,0001	0,00008	57	0,01286	0,00508
7	0,0001	0,00008	58	0,01402	0,00559
8	0,0001	0,00007	59	0,01526	0,00614
9	0,0001	0,00006	60	0,01657	0,00673
10	0,00011	0,00006	61	0,01795	0,00737
11	0,00011	0,00007	62	0,01939	0,00804
12	0,00012	0,00008	63	0,02089	0,00877
13	0,00014	0,00009	64	0,02244	0,00954
14	0,00019	0,00011	65	0,02406	0,01036
15	0,00025	0,00014	66	0,02572	0,01124
16	0,00035	0,00017	67	0,02746	0,01216
17	0,00047	0,00021	68	0,02929	0,01315
18	0,0006	0,00022	69	0,03123	0,0142
19	0,00072	0,00022	70	0,03332	0,01535
20	0,00081	0,00021	71	0,03561	0,01662
21	0,00087	0,0002	72	0,03814	0,01805
22	0,0009	0,00021	73	0,04096	0,01971
23	0,00092	0,00022	74	0,04412	0,02166
24	0,00093	0,00024	75	0,04766	0,02397
25	0,00096	0,00025	76	0,05161	0,02673
26	0,00099	0,00025	77	0,05602	0,02999
27	0,00102	0,00026	78	0,0609	0,03383
28	0,00106	0,00027	79	0,06627	0,03829
29	0,00111	0,0003	80	0,07212	0,0434
30	0,00118	0,00032	81	0,07847	0,0492
31	0,00125	0,00035	82	0,08531	0,05568
32	0,00134	0,00038	83	0,09266	0,06284
33	0,00143	0,00042	84	0,10051	0,0707
34	0,00153	0,00046	85	0,10888	0,07925
35	0,00164	0,0005	86	0,11781	0,08851
36	0,00176	0,00055	87	0,1273	0,0985

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
37	0,0019	0,0006	88	0,13741	0,10925
38	0,00206	0,00067	89	0,14818	0,12081
39	0,00225	0,00074	90	0,15959	0,13318
40	0,00246	0,00083	91	0,17184	0,14652
41	0,00272	0,00092	92	0,1848	0,16077
42	0,00301	0,00103	93	0,19848	0,17594
43	0,00333	0,00116	94	0,21289	0,19205
44	0,0037	0,0013	95	0,22802	0,20909
45	0,0041	0,00145	96	0,24387	0,22704
46	0,00453	0,00162	97	0,26043	0,2459
47	0,00501	0,00181	98	0,27768	0,26564
48	0,00553	0,00201	99	0,29562	0,28623
49	0,0061	0,00224	100	0,31421	0,30764
50	0,00671	0,00249	-	-	-

7.5 Koszty

7.5.1 Nawroty

Tab. 42. Koszty jednostkowe nawrotu na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.

Nazwa	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu [zł]*	Uwagi	Koszt jednostkowy [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Hospitalizacja (opieka szpitalna)	osobodzień w oddziale psychiatrycznym	5.15.12.00000 34	15,60	11,24	>70 dni x 0,7	175,34	175,34
Hospitalizacja (opieka dzienna)	osobodzień w oddziale dziennym psychiatrycznym ogólnym	5.15.12.00002 05	12,48	9,27	>60 dni x 0,7	115,69	115,69
Porady u psychiatry (prywatnie)	-	-	-	-	-	0,00	118,00

* hospitalizacja (opieka szpitalna) jak w Tab. 43, hospitalizacja (opieka dzienna) jak w Tab. 44; koszt porady prywatnej patrz Tab. 45

Tab. 43. Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Mazowiecki	MAZOWIECKIE SPECJALISTYCZNE CENTRUM ZDROWIA IM.PROF. JANA MAZURKIEWICZA W PRUSZKOWIE	12,75
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH	10,70

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
	W LUBIAŹU	
Wielkopolski	WOJEWÓDZKI SZPITAL NEUROPSYCHIATRYCZNY IM. OSKARA BIELAWSKIEGO W KOŚCIANIE	11,50
Podkarpacki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	10,60
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	10,80
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	11,10
Średnia		11,24

Tab. 44. Wycena punktu dla świadczeń dziennych psychiatrycznych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Mazowiecki	MAZOWIECKIE SPECJALISTYCZNE CENTRUM ZDROWIA IM. PROF. JANA MAZURKIEWICZA W PRUSZKOWIE	11,50
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W BOLESŁAWCU	9,00
Wielkopolski	CENTRUM MEDYCZNE MULTIMED TADEUSZ JUCYK SPÓŁKA JAWNA	8,00
Podkarpacki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	9,20
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	8,70
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	9,20
Średnia		9,27

Tab. 45. Koszt prywatnej porady psychiatry na podstawie losowo wybranych gabinetów z 5 polskich miast.

Ośrodek	Strona internetowa [dostęp; 2018.04.13]	Miasto	Koszt [zł]
INZPiRO	http://psychiatrzy.pl/cennik/	Warszawa	140
Centrum Ikar	http://www.centrumikar.pl/cennik/	Wrocław	120
Amilios	http://www.amilios.pl/cennik.html	Białystok	100
Adam Mic Psychiatry i Seksuolog	http://adammic.pl/page/17/cennik	Olsztyn	130
Roman Mięka Gabinet Psychiatryczny	http://www.psychiatra-mikula.pl/cennik.html	Rzeszów	100
Średnia			118

7.5.2 Koszt zmiany terapii

Tab. 46. Koszty jednostkowe zmiany terapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.

Nazwa	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wyce na punkto- wa	Koszt punk- tu [zł]*	Koszt jednostkowy [zł]	
					Perspek- tywa NFZ	Perspek- tywa wspól- na
Hospitaliza- cja	osobdzień w oddziale psy- chiatrycznym	5.15.12.000003 4	15,6	11,24	175,34	175,34
Porady u psychiatry	porada lekar- ska terapeu- tyczna	5.15.12.000025 7	6,552	8,63	56,54	56,54

* hospitalizacja jak w Tab. 43, porada ambulatoryjna jak w Tab. 48

7.5.3 Opieka medyczna

Tab. 47. Koszty jednostkowe opieki medycznej na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.

Świadcze- nie	Nazwa świad- czenia	Kod świad- czenia	Wyce na punk- towa	Koszt punk- tu [zł]*	Uwa- gi	Koszt je dnostkowy [zł]	
						Perspek- tywa NFZ	Perspek- tywa wspól- na
Porada psychiatry	porada lekarska terapeutyczna	5.15.12.0000 257	6,55	8,63	-	56,53	56,53
Rozmowy wspierają- ce (NFZ)	sesja wsparcia psychospołecz- nego (uczest- nik)	5.15.12.0000 134	1,64	8,63	-	14,15	14,15
Grupy wspierają- ce (NFZ)	sesja psychote- rapii grupowej * (uczestnik)	5.15.12.0000 132	3,28	8,63	-	28,31	28,31
Intensywne rozmowy w ramach psychote- rapii (pry- watne)	-	-	-	-	-	0,00	116,00
Rozmowy wspierają- ce (pry- watne)†	-	-	-	-	-	0,00	116,00
Rehabilita- cja szpi- talna	osobdzień w oddziale reha- bilitacji psy- chiatrycznej	5.15.12.0000 040	14,56	10,40	>182 dni x 0,7	151,42	151,42
Rehabilita- cja opieka dzienna	osobdzień w oddziale psy- chiatrycznym rehabilitacyj- nym	5.15.12.0000 007	12,48	9,37	>80 dni x 0,7	116,94	116,94

* porada psychiatry, rozmowy wspierające (NFZ), grupy wspierające (NFZ) jak w Tab. 48, rehabilitacja szpitalna jak Tab. 49, rehabilitacja dzienna jak w Tab. 50.; założono taki sam koszt jak dla intensywnych rozmów w ramach psychoterapii

Tab. 48. Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Mazowiecki	MAZOWIECKIE SPECJALISTYCZNE CENTRUM ZDROWIA IM. PROF. JANA MAZURKIEWICZA W PRUSZKOWIE	9,00
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W LUBIĄŻU	9,00
Wielkopolski	SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH „DZIEKANKA” IM. ALEKSANDRA PIOTROWSKIEGO	8,00
Podkarpacki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	8,60
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY PSYCHIATRYCZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. DR. STANISŁAWA DERESZA W CHOROSZCZY	8,80
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	8,40
Średnia		8,63

Tab. 49. Wycena punktu dla świadczeń rehabilitacji psychiatrycznej (Informator NFZ 2018).

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Mazowiecki	SAMODZIELNY WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ PUBLICZNYCH ZAKŁADÓW PSYCHIATRYCZNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ W WARSZAWIE	11,50
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL PSYCHIATRYCZNY W ZŁOTORYI	10,00
Podkarpacki	SPECJALISTYCZNY PSYCHIATRYCZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ IM. PROFESORA ANTONIEGO KĘPIŃSKIEGO W JAROSŁAWIU	10,20
Lubuski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH W MIĘDZYRZECZU	9,90
Łódzki	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PRYMASA KARDYNAŁA STEFANA WYSZYŃSKIEGO W SIERADZU	10,30
Pomorski	CENTRUM ZDROWIA PSYCHICZNEGO W SŁUPSKU	10,50
Średnia		10,40

Tab. 50. Wycena punktu dla świadczeń dziennej rehabilitacji dla dorosłych (Informator NFZ 2018).

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Mazowiecki	INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII	11,50
Dolnośląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL SPECJALISTYCZNY MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W JELENIEJ GÓRZE	9,00

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt za punkt [zł]
Wielkopolski	SPZOZ WOJEWÓDZKI SZPITAL DLA NERWOWO I PSYCHICZNIE CHORYCH „DZIEKANKA” IM. ALEKSANDRA PIOTROWSKIEGO	8,00
Podkarpacki	NZOZ ANIMA CENTRUM PSYCHIATRII	9,00
Podlaski	SPECJALISTYCZY PSYCHIATRYCZNY SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W SUWAŁKACH	8,70
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ LECZNICTWA PSYCHIATRYCZNEGO W OLSZTYNIE	10,00
Średnia		9,37

Tab. 51. Koszt psychoterapii prywatnej na podstawie 5 losowo wybranych ośrodków z 5 miast.

Ośrodek	Strona internetowa [dostęp: 2018.04.13]	Miasto	Koszt [zł]
INZPiRO	http://psychiatrzy.pl/cennik/	Warszawa	130
Marta Dudzińska	http://twojpsycholog.wroclaw.pl/oferta-cennik.html	Wrocław	120
Integra pracownia psychoterapii i psychoedukacji	https://www.pracowniaintegra.pl/cennik/	Białystok	110
Maja Syczyło	http://majasyczylo.pl/cennik/	Olsztyn	120
Maciej Wolski	http://psychoterapia-wolski.pl/cennik/	Rzeszów	100
Średnia			116

7.6 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lurazydonu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 06.06.2018;
- Cochrane Library: do 06.06.2018;
- Embase: do 06.06.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 52, Tab. 53, Tab. 54). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 37).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci ze schizofrenią
<i>Rodzaj interwencji:</i>	lurazydon
<i>Porównanie:</i>	inny lek antypsychotyczny
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurasydónu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.06.2018.

1	“Quality of Life”[Mesh]	162 141
2	“Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2 767
3	„Value of Life”[Mesh]	5 601
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	10 125
5	“Models, Economic”[Mesh]	13 296
6	“Markov Chains”[Mesh]	12 730
7	“Monte Carlo Method”[Mesh]	25 214
8	“Decision Trees”[Mesh]	10 184
9	“Costs and Cost Analysis”[Mesh]	215 281
10	economic* [tw]	606 331
11	cost* [tw]	498 851
12	pharmacoeconomic* [tw]	3 617
13	“quality of life” [tw]	274 855
14	qol* [tw]	31 704
15	hrqol* [tw]	13 019
16	“Quality adjusted life year*” [tw]	4 324
17	qaly* [tw]	8 521
18	utility* [tw]	174 716
19	markov* [tw]	24 330
20	“monte carlo” [tw]	50 192
21	“decision tree” [tw]	5 518
22	“decision model” [tw]	1 531
23	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22)	1 395 971
24	“Lurasidone Hydrochloride”[Mesh]	176
25	lurasidone [tw]	348
26	latuda [tw]	12
27	(#24 or #25 or #26)	348
28	(#23 and #27)	43

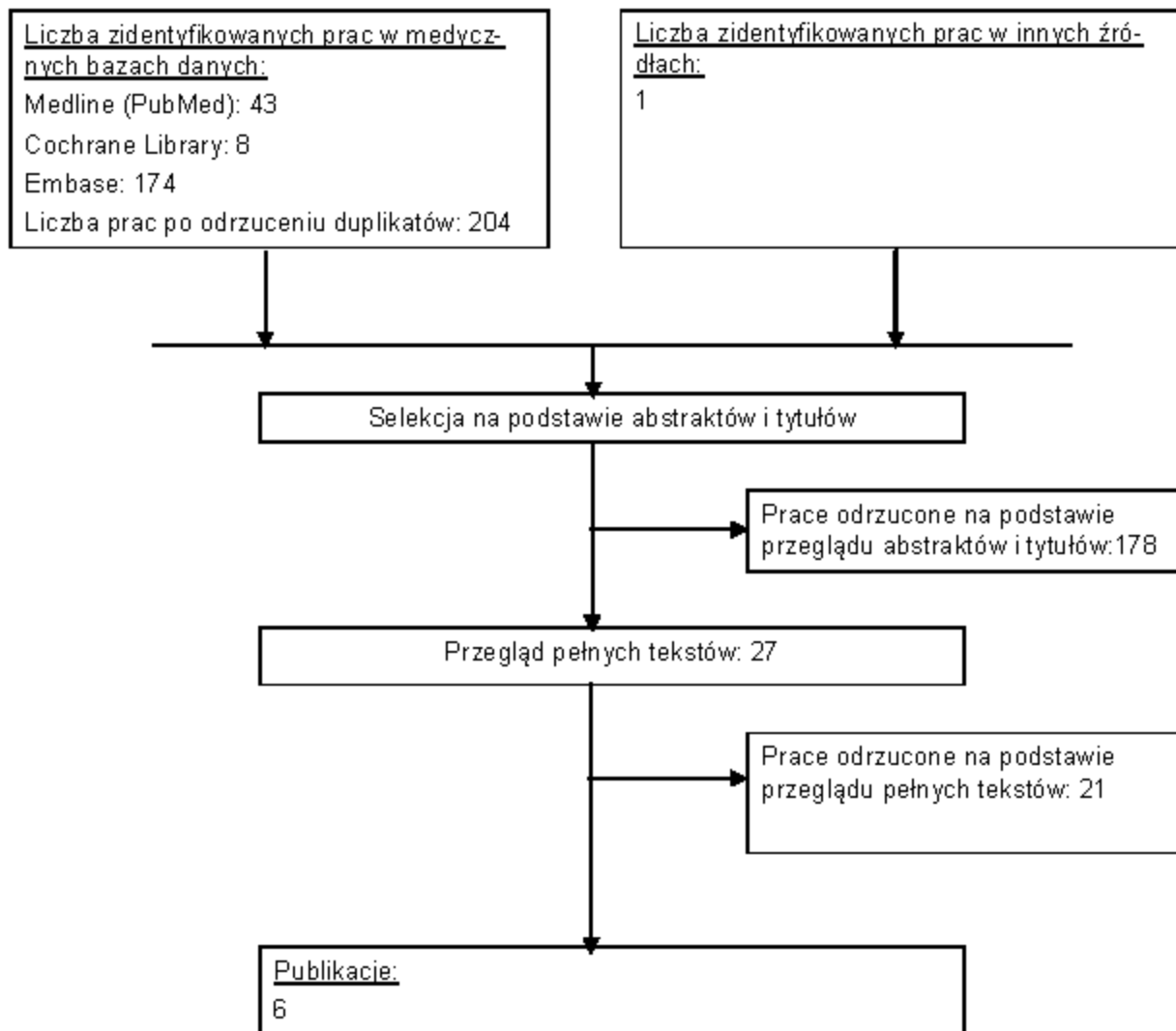
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurasidonu w bazie EMBASE na dzień 06.06.2018.

1	'health economics'/exp OR 'health economics'	788 037
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	493 410
3	'value of life':ab,ti	340
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year'	22 146
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree'	12 940
6	economic*:ab,ti	281 770
7	cost*:ab,ti	674 647
8	pharmacoeconomic*:ab,ti	7 308
9	'quality of life':ab,ti	338 429
10	hrqol*:ab,ti	20 511
11	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti	21 066
12	qaly*:ab,ti	15 546
13	utility*:ab,ti	236 670
14	markov*:ab,ti	24 386
15	'monte carlo':ab,ti	39 367
16	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti)	129 758
17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2 125 740
18	lurasidone:ab,ti	814
19	'lurasidone'/exp	1 255
20	latuda:ab,ti	20
21	#18 OR #19 OR #20	1 282
22	#17 AND #21	287
23	'schizophrenia'/exp	176 295
24	schizophrenia:ab,ti	134 348
25	#23 OR #24	193 806
26	#22 AND #25	175
27	#26 AND [embase]/lim	174

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurasidonu w bazie Cochrane na dzień 06.06.2018.

1	lurasidone:ti,ab,kw	346
2	latuda:ti,ab,kw	6
3	#1 or #2	346
	#3 Technology Assessments	5
	#3 Economic Evaluations	3

Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych lurasydónu (diagram PRISMA).



Tab. 55. Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Przypis	Powód odrzucenia
Bollu V, Guo S, Green J, Hernandez L, Rajagopalan K. Modeling economic consequences of cardiometabolic changes with lurasidone versus other atypical antipsychotics in schizophrenia. <i>Value in Health</i> 2012;15(4):A86.	Abstrakt konferencyjny.
Guo JS, Hernandez L, Green J, Sarocco P. Economic implications of the effect of lurasidone versus other selected atypical antipsychotics on cardiometabolic parameters in patients with schizophrenia. <i>Value in Health</i> 2011;14(3):A192.	Abstrakt konferencyjny.
IqWiG. Lurasidone - benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). <i>Health Technology Assessment Database: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> , 2015.	Brak analizy ekonomicznej.
Jiang Y, Ni W. Estimating the Impact of Adherence to and Persistence with Atypical Antipsychotic Therapy on Health Care Costs and Risk of Hospitalization. <i>Pharmacotherapy</i> 2015;35(9):813-22.	Brak wyników dla lurasydónu.

Przypis	Powód odrzucenia
Jiang Y, Ni W. Health Care Utilization and Treatment Persistence Associated with Oral Paliperidone and Lurasidone in Schizophrenia Treatment. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2015;21(9):780-92.	Porównanie z lekiem nie będącym komparatorem w niniejszej analizie. Paliperidon podawany doustnie nie jest obecnie refundowany w Polsce.
Joshi K, Lafeuille MH, Kamstra R, Tiggelaar S, Lefebvre P, Kim E, et al. Real-world adherence and economic outcomes associated with paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics in schizophrenia patients with substance-related disorders using Medicaid benefits. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> 2018;7(2):121-33.	Brak wyników dla lurasydónu.
Lefebvre P, Muser E, Joshi K, DerSarkissian M, Bhak RH, Duh MS, et al. Impact of Paliperidone Palmitate Versus Oral Atypical Antipsychotics on Health Care Resource Use and Costs in Veterans With Schizophrenia and Comorbid Substance Abuse. <i>Clinical Therapeutics</i> 2017;39(7):1380-95.e4.	Brak wyników dla lurasydónu.
Lin L, Zhao YJ, Zhou HJ, Khoo AL, Teng M, Soh LB, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> 2016;31(2):84-92.	Brak wyników dla lurasydónu.
Nguyen K, Chitnis A, Sun SX, Dixit S, Wang R, Tawah A, et al. Healthcare resource utilization and costs for schizophrenia patients initiating asenapine or another branded-atypical antipsychotic medication. <i>Value in Health</i> 2015;18(3):A119-A20.	Abstrakt konferencyjny
Ortendahl J, Aigbogun MS, Bentley T, Anene A, Hartry A, Duffy R, et al. An economic evaluation of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the United States. <i>Journal of Pharmacy Practice</i> 2016;29(3):276-77.	Abstrakt konferencyjny.
Pilon D, Tandon N, Lafeuille MH, Kamstra R, Emond B, Lefebvre P, et al. Treatment Patterns, Health Care Resource Utilization, and Spending in Medicaid Beneficiaries Initiating Second-generation Long-acting Injectable Agents Versus Oral Atypical Antipsychotics. <i>Clinical Therapeutics</i> 2017;39(10):1972-85.e2.	Brak wyników dla lurasydónu.
Priyadarshini M, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of lurasidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia. <i>Value in Health</i> 2016;19(3):A188-A89.	Abstrakt konferencyjny.
Rajagopalan K, Crowe L, Trueman D, Pikalov A, Loebel A. Cost-utility analysis of lurasidone versus aripiprazole in adults with schizophrenia in Scotland. <i>European Psychiatry</i> 2015;30((Rajagopalan K.) Health Economics and Outcomes Research, Sunovion Pharmaceuticals Inc, Marlborough, United States):1605.	Abstrakt konferencyjny.
Rajagopalan K, Hassan M, O'Day K, Meyer K, Grossman F. Long-term costs & outcomes of patients with schizophrenia who have previously failed an atypical antipsychotic. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2013;39((Rajagopalan K.; Hassan M.; Grossman F.) Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, MA, United States):S116-S17.	Abstrakt konferencyjny.
Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov AA, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics for schizophrenia in the United States. <i>Value in Health</i> 2012;15(4):A87.	Abstrakt konferencyjny.
Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Patel P, Loebel A. Lurasidone in Adults with Schizophrenia in the UK: A Cost Consequence Analysis Considering Cost Implications of Improved Efficacy and Safety. <i>Value Health</i> 2015;18(7):A408.	Abstrakt konferencyjny.

Przypis	Powód odrzucenia
Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Patel P, Loebel A. Cost-Utility and Budget Impact Analyses Comparing Lurasidone with Aripiprazole in Adults with Schizophrenia in Scotland. <i>Value Health</i> 2015;18(7):A408-9.	Abstrakt konferencyjny.
Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Pikalov A, Hsu J, Loebel A. Meta-analysis of drivers of cost-effectiveness from short-term lurasidone clinical trials: Effect of changing daily dose on PANSS total score and weight. <i>Value in Health</i> 2014;17(3):A208.	Abstrakt konferencyjny.
Xiao Y, Muser E, Lafeuille MH, Pesa J, Fastenau J, Duh MS, et al. Impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics on healthcare outcomes in schizophrenia patients. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> 2015;4(6):579-92.	Brak wyników dla lurazydonu.
Young-Xu Y, Duh MS, Muser E, DerSarkissian M, Faust E, Kageleiry A, et al. Impact of paliperidone palmitate versus oral atypical antipsychotics on health care resource use and costs in veterans with schizophrenia. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 2016;77(10):e1332-e41.	Brak wyników dla lurazydonu.
Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Annual cost of relapses and relapse-related hospitalizations in adults with schizophrenia: results from a 12-month, double-blind, comparative study of lurasidone vs quetiapine extended-release. <i>J Med Econ</i> 2013;16(8):987-96.	Brak uwzględnienia kosztów leków. Szacowano tylko koszty nawrotów.

Tab. 56. Odnalezione analizy ekonomiczne włączone do analizy.

Nazwa	Przypis
Rajagopalan 2016	Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Squirrell D, Loebel A. Cost-Utility Analysis of Lurasidone Versus Aripiprazole in Adults with Schizophrenia. <i>PharmacoEconomics</i> 2016;34(7):709-21.
AWMSG 2015	All Wales Medicines Strategy Group. Lurasidone (Latuda®). Health Technology Assessment Database: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), 2015.
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium. Latuda (lurasidone) for the treatment of schizophrenia in adults aged 18 years and over. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1962/lurasidone_latuda_final_sept_2014_amended_150914_for_website.pdf [dostęp: 20.03.2018].
CADTH 2014	CADTH. Pharmacoeconomic review report. Lurasidone (Latuda - Sunovion Pharmaceuticals Inc.) indication: schizophrenia (Structured abstract). Health Technology Assessment Database: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014.
O'Day 2013	O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> 2013;5:459-70.
Rajagopalan 2013	Rajagopalan K, Hassan M, O'Day K, Meyer K, Grossman F. Cost-effectiveness of lurasidone vs aripiprazole among patients with schizophrenia who have previously failed on an atypical antipsychotic: an indirect comparison of outcomes from clinical trial data. <i>J Med Econ</i> 2013;16(7):951-61.

7.7 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu dla wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 06.06.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 57). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 38).

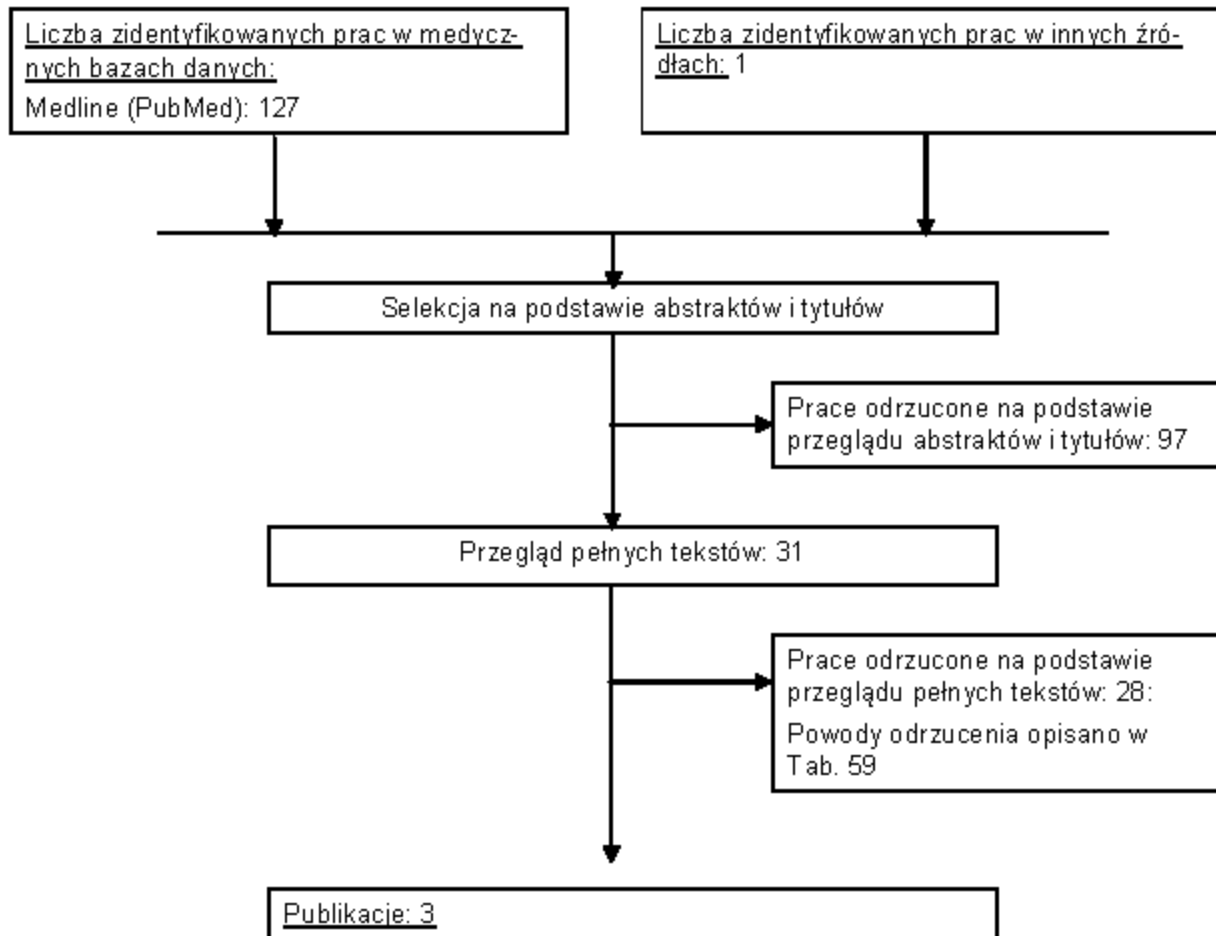
Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych jak w modelu
<i>Użyteczności dla:</i>	pacjentów ze schizofrenią
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Tab. 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.06.2018.

1	“Schizophrenia”[Mesh]	97 716
2	schizophrenia[Title/Abstract]	101 979
3	#1 or #2	130 574
4	EQ 5D [tw]	5 974
5	EQ5D [tw]	425
6	EuroQoL [tw]	4 169
7	EQ-5D-3L [tw]	490
8	EQ-5D-5L [tw]	462
9	standard gamble [tw]	787
10	time trade off [tw]	1 031
11	SF-6D [tw]	634
12	health utility index [tw]	161
13	Short-Form Six-Dimension [tw]	8
14	Short-Form 6-Dimension [tw]	23
15	Short-Form 6-D [tw]	6
16	HUI [tw]	1 010
17	quality of well being [tw]	325
18	QWB [tw]	194
19	15 dimension [tw]	11
20	15 D [tw]	2 791
21	aqol [tw]	180
22	aqol-8D [tw]	39
23	aqol-6D [tw]	20
24	aqol-7D [tw]	2
25	aqol-4D [tw]	13
26	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	13 771
27	#3 and #26	127

Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 58. Publikacje zakwalifikowane do przeglądu użyteczności.

Nazwa	Przypis
Briggs 2008	Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Nov 28;6:105.
NICE 2014	National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565 [dostęp: 12.03.2018].
Lenert 2004	Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. <i>Schizophr Res</i> . 2004 Nov 1;71(1):155-65. Erratum in: <i>Schizophr Res</i> . 2005 Dec 1;80(1):135-6.

Tab. 59. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Przypis	Powód odrzucenia
Camacho EM, Shields G, Lovell K, Coventry PA, Morrison AP, Davies LM. A (five-)level playing field for mental health conditions?: exploratory analysis of EQ-5D-5L-derived utility values. <i>Qual Life Res.</i> 2018 Mar;27(3):717-724.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Domenech C, Altamura C, Bernasconi C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, Krebs MO, Nordstroem AL, Zink M, Haro JM. Health-related quality of life in outpatients with schizophrenia: factors that determine changes over time. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.</i> 2018 Mar;53(3):239-248.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Deenik J, Kruisdijk F, Tenback D, Braakman-Jansen A, Taal E, Hopman-Rock M, Beekman A, Tak E, Hendriksen I, van Harten P. Physical activity and quality of life in long-term hospitalized patients with severe mental illness: a cross-sectional study. <i>BMC Psychiatry.</i> 2017 Aug 18;17(1):298.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Harvey PD, Siu CO, Loebel AD. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. <i>Innov Clin Neurosci.</i> 2017 Dec 1;14(11-12):23-29.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
de Araújo AA, Ribeiro SB, Dos Santos AC, Lemos TM, Medeiros CA, Guerra GC, de Araújo Júnior RF, Serrano-Blanco A, Rubio-Valera M. Quality of Life and Hormonal, Biochemical, and Anthropometric Profile Between Olanzapine and Risperidone Users. <i>Psychiatr Q.</i> 2016 Jun;87(2):293-304.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Harvey PD, Siu CO, Loebel AD. Change in daytime sleepiness and cognitive function in a 6-month, double-blind study of lurasidone and quetiapine XR in patients with schizophrenia. <i>Schizophr Res Cogn.</i> 2016 Jun 2;5:7-12.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Medeiros-Ferreira L, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A, Romani R, Muray E, Obiols JE. Perceived needs and health-related quality of life in people with schizophrenia and metabolic syndrome: a “real-world” study. <i>BMC Psychiatry.</i> 2016 Nov 21;16(1):414.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Siani C, de Peretti C, Millier A, Boyer L, Toumi M. Predictive models to estimate utility from clinical questionnaires in schizophrenia: findings from EuroSC. <i>Qual Life Res.</i> 2016 Apr;25(4):925-34.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Michel P, Auquier P, Baumstarck K, Loundou A, Ghattas B, Lançon C, Boyer L. How to interpret multidimensional quality of life questionnaires for patients with schizophrenia? <i>Qual Life Res.</i> 2015 Oct;24(10):2483-92.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Sonntag M, König HH, Konnopka A. The responsiveness of the EQ-5D and time trade-off scores in schizophrenia, affective disorders, and alcohol addiction. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2015 Jul 31;13:114.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, Jones ML, Paisley S, O’Cathain A, Barkham M, Knapp M, Byford S, Gilbody S, Parry G. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. <i>Health Technol Assess.</i> 2014 May;18(34):vii-viii, xiii-xxv, 1-188.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
de Araújo AA, de Araújo Dantas D, do Nascimento GG, Ribeiro SB, Chaves KM, de Lima Silva V, de Araújo RF Jr, de Souza DL, de Medeiros CA. Quality of life in patients with schizophrenia: the im-	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

Przypis	Powód odrzucenia
pact of socio-economic factors and adverse effects of atypical anti-psychotics drugs. <i>Psychiatr Q.</i> 2014 Sep;85(3):357-67.	
Foldemo A, Wårdig R, Bachrach-Lindström M, Edman G, Holmberg T, Lindström T, Valter L, Osby U. Health-related quality of life and metabolic risk in patients with psychosis. <i>Schizophr Res.</i> 2014 Jan;152(1):295-9.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Matza LS, Boye KS, Feeny DH, Johnston JA, Bowman L, Jordan JB. Impact of caregiver and parenting status on time trade-off and standard gamble utility scores for health state descriptions. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Apr 9;12:48.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Millier A, Amril, Boyer L, Auquier P, Toumi M. Utility decrements associated with side effects in schizophrenia. <i>J Med Econ.</i> 2014 Dec;17(12):853-61.	Tylko zmniejszenie użyteczności z powodu objawów pozapiramidowych i zwiększenia masy ciała. Brak wartości dla głównych stanów zdrowia, tj. stanu stabilnego i nawrotu.
Mulhern B, Mukuria C, Barkham M, Knapp M, Byford S, Soeteman D, Brazier J. Using generic preference-based measures in mental health: psychometric validity of the EQ-5D and SF-6D. <i>Br J Psychiatry.</i> 2014 Sep;205(3):236-43.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Subramaniam M, Abdin E, Poon LY, Vaingankar JA, Lee H, Chong SA, Verma S. EQ-5D as a measure of programme outcome: results from the Singapore early psychosis intervention programme. <i>Psychiatry Res.</i> 2014 Jan 30;215(1):46-51.	Niewłaściwa populacja. Pacjenci ze schizofrenią stanowili ok. 68% grupy badanej. W badaniu brały udział osoby z innymi chorobami psychicznymi. Wartości użyteczności różniły się w zależności od choroby.
Medeiros-Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A. Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia. <i>Actas Esp Psiquiatr.</i> 2013 Jan-Feb;41(1):17-26.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Patel A, McCrone P, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Kilian R, Angermeyer M, Kikkert M, Schene A, Knapp M. Cost-effectiveness of adherence therapy versus health education for people with schizophrenia: 97ktualność controlled trial in four European countries. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2013 May 25;11(1):12.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Thwin SS, Hermes E, Lew R, Barnett P, Liang M, Valley D, Rosenheck R. Assessment of the minimum clinically important difference in quality of life in schizophrenia measured by the Quality of Well-Being Scale and disease-specific measures. <i>Psychiatry Res.</i> 2013 Oct 30;209(3):291-6.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Osborne RH, Dalton A, Hertel J, Schrover R, Smith DK. Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Apr 2;10:35.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Pitkänen A, Välimäki M, Endicott J, Katajisto J, Luukkaala T, Koi-vunen M, Kuosmanen L, Hätönen H. Assessing quality of life in patients with schizophrenia in an acute psychiatric setting: reliability, validity and feasibility of the EQ-5D and the Q-LES-Q. <i>Nord J Psychiatry.</i> 2012 Feb;66(1):19-25.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Halling Hastrup L, Nordentoft M, Hjorthøj C, Gyrd-Hansen D. Does the EQ-5D measure quality of life in schizophrenia? <i>J Ment Health Policy</i>	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w

Przypis	Powód odrzucenia
Econ. 2011 Dec;14(4):187-96.	modelu.
Papaioannou D, Brazier J, Parry G. How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in schizophrenia? A systematic review. Value Health. 2011 Sep-Oct;14(6):907-20.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Mavranezouli I. A review and critique of studies reporting utility values for schizophrenia-related health states. Pharmacoeconomics. 2010;28(12):1109-21.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Saarni SI, Viertiö S, Perälä J, Koskinen S, Lönnqvist J, Suvisaari J. Quality of life of people with schizophrenia, bipolar disorder and other psychotic disorders. Br J Psychiatry. 2010 Nov;197(5):386-94.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Alonso J, Croudace T, Brown J, Gasquet I, Knapp MR, Suárez D, Novick D. Health-related quality of life (HRQL) and continuous anti-psychotic treatment: 3-year results from the Schizophrenia Health Outcomes (SOHO) study. Value Health. 2009 Jun;12(4):536-43.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
König HH, Günther OH, Angermeyer MC, Roick C. Utility assessment in patients with mental disorders: validity and discriminative ability of the time trade-off method. Pharmacoeconomics. 2009;27(5):405-19.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

7.8 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 60 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie komunikatu DGL za marzec 2018 oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2018 r.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 3.2, 3.3
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.6
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody, podsumowanie w Tab. 24
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawio-	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
ne w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.13
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 2.8, aneks 7.7
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.11, 2.12
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy analizy. Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks 7.6, 7.7
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> • wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szcze- 	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
gólności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.	11
Ryc. 2. Ryzyko nawrotu w badaniu PEARL 3 Ext oraz ekstrapolacja ryzyka nawrotu.	15
Ryc. 3. Meta-analiza dla zmiany masy ciała lurazydon vs placebo,	18
Ryc. 4. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji w badaniu Newcomer 2018.	37
Ryc. 5. Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii w USA za Rajagopalan 2017.	38
Ryc. 6. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ z RSS.....	58
Ryc. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ z RSS.....	58
Ryc. 8. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ z RSS.....	59
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ z RSS.	59
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapią. Perspektywa NFZ z RSS.....	60
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapią. Perspektywa NFZ z RSS.....	60
Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ bez RSS.....	61
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa NFZ bez RSS.....	61
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.....	62
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa NFZ bez RSS.....	62
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapią. Perspektywa NFZ bez RSS.....	63
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapią. Perspektywa NFZ bez RSS.....	63
Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna z RSS.	64
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna z RSS.	64
Ryc. 20. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna z RSS.	65
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna z RSS.	65
Ryc. 22. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapią. Perspektywa wspólna z RSS.	66

Ryc. 23. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna z RSS.	66
Ryc. 24. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna bez RSS.	67
Ryc. 25. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z aripiprazolem. Perspektywa wspólna bez RSS.	67
Ryc. 26. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.	68
Ryc. 27. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z kwetiapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.	68
Ryc. 28. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.	69
Ryc. 29. Krzywa akceptowalności dla porównania lurazydonu z olanzapiną. Perspektywa wspólna bez RSS.	69
Ryc. 30. Krzywa Kaplana-Meiera - ang. <i>failure function</i> dla ryzyka nawrotu z badania PEARL 3 Ext.	74
Ryc. 31. Log-skumulowany wykres hazardu dla czasu do wystąpienia nawrotu w badaniu PEARL 3 Ext.	75
Ryc. 32. Residua Cox-Snella dla testowanych rozkładów dla ryzyka nawrotu.	76
Ryc. 33. Krzywa Kaplana-Meiera dla ryzyka zaprzestania leczenia z badania PEARL 3 Ext.	77
Ryc. 34. Log-skumulowany wykres hazardu dla czasu do wystąpienia zaprzestania leczenia w badaniu PEARL 3 Ext.	78
Ryc. 35. Residua Cox-Snella dla testowanych rozkładów dla ryzyka zaprzestania leczenia w kolejnych tygodniach.	78
Ryc. 36. Czynniki uwzględniane w modelach rozwoju cukrzycy za Collins 2011.	80
Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych lurazydonu (diagram PRISMA).	90
Ryc. 38. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).	95

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	6
Tab. 2. Odsetek mężczyzn w badaniu PEARL 3 na początku badania.	8
Tab. 3. Wiek, całkowity wynik w skali PANSS, masa ciała oraz BMI w badaniu PEARL 3 na początku badania.	8
Tab. 4. Iloraz szans dla zaprzestania leczenia w okresie do 6 tygodni od rozpoczęcia terapii.	12
Tab. 5. Roczna częstość zaprzestania leczenia oszacowana na podstawie 3 badań długookresowych (≥12 miesięcy) (Rajagopalan 2012).	13
Tab. 6. Hazard względny dla zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu w kolejnych tygodniach terapii w porównaniu z kwetiapiną.	14
Tab. 7. Roczna częstość hospitalizacji oszacowana na podstawie 3 badań długookresowych (≥12 miesięcy) (Rajagopalan 2012).	16
Tab. 8. Wartości hazardu względnego dla ryzyka nawrotu wprowadzone do modelu na podstawie hazardu względnego dla ryzyka hospitalizacji.	16
Tab. 9. Iloraz szans dla występowania objawów pozapiramidowych.	17
Tab. 10. Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała w ramieniu lurazydonu z badań włączonych do przeglądu systematycznego.	18
Tab. 11. Wartość SMD dla zwiększenia masy.	19
Tab. 12. Zwiększenie ryzyka zgonu względem ryzyka populacyjnego dla chorych na schizofrenię (Brown 2010).	20
Tab. 13. Cena preparatów Latuda® zadeklarowana przez wnioskodawcę.	21
Tab. 14. Średnie dzienne dawki leków antypsychotycznych.	22
Tab. 15. Koszt rocznej terapii lekami antypsychotycznymi.	22
Tab. 16. Koszt zmiany terapii.	23
Tab. 17. Tryb leczenia pacjentów z nawrotem (AOTMiT 2015b).	23
Tab. 18. Koszt nawrotu.	24
Tab. 19. Zużycie zasobów i koszty świadczeń opieki medycznej.	24
Tab. 20. Koszt leczenia objawów pozapiramidowych.	25
Tab. 21. Koszt zwiększenia masy ciała.	25
Tab. 22. Roczny koszt leczenia cukrzycy.	26
Tab. 23. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie ekonomicznej.	26
Tab. 24. Zestawienie parametrów modelu.	27
Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości.	31
Tab. 26. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie ekonomicznej.	33
Tab. 27. Zestawienie metodyki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania lurazydonu w populacji ze schizofrenią.	35
Tab. 28. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ z RSS.	40

Tab. 29. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ bez RSS.....	41
Tab. 30. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej z RSS.....	42
Tab. 31. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej bez RSS.....	43
Tab. 32. Cena progowa dla scenariusza podstawowego.....	44
Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.....	46
Tab. 34. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.....	48
Tab. 35. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.....	50
Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS.....	52
Tab. 37. Cena progowa w analizie wrażliwości.....	54
Tab. 38. Wyniki analizy probabilistycznej.....	57
Tab. 39. Analiza statystyczna dopasowanych rozkładów do ryzyka nawrotu z badania PEARL 3 Ext.....	76
Tab. 40. Analiza statystyczna dopasowanych rozkładów do ryzyka zaprzestania leczenia w kolejnych tygodniach leczenia z badania PEARL 3 Ext.....	79
Tab. 41. Tablica trwania życia (GUS 2016).....	81
Tab. 42. Koszty jednostkowe nawrotu na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.....	82
Tab. 43. Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).....	82
Tab. 44. Wycena punktu dla świadczeń dziennych psychiatrycznych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).....	83
Tab. 45. Koszt prywatnej porady psychiatry na podstawie losowo wybranych gabinetów z 5 polskich miast.....	83
Tab. 46. Koszty jednostkowe zmiany terapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.....	84
Tab. 47. Koszty jednostkowe opieki medycznej na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ.....	84
Tab. 48. Wycena punktu dla świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych (Informator NFZ 2018).....	85
Tab. 49. Wycena punktu dla świadczeń rehabilitacji psychiatrycznej (Informator NFZ 2018).....	85
Tab. 50. Wycena punktu dla świadczeń dziennej rehabilitacji dla dorosłych (Informator NFZ 2018).....	85
Tab. 51. Koszt psychoterapii prywatnej na podstawie 5 losowo wybranych ośrodków z 5 miast.....	86
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurazydonu w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.06.2018.....	88
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurazydonu w bazie EMBASE na dzień 06.06.2018.....	89
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych lurazydonu w bazie Cochrane na dzień 06.06.2018.....	89

Tab. 55. Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	90
Tab. 56. Odnalezione analizy ekonomiczne włączone do analizy.....	92
Tab. 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 06.06.2018.....	94
Tab. 58. Publikacje zakwalifikowane do przeglądu użyteczności.....	95
Tab. 59. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.....	96
Tab. 60 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	99

- up. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open 108ktualność clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97.
- GUS 2016** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2016 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-2,11.html> [dostęp: 16.03.2018].
- Hippisley-Cox 2009** Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338:b880.
- Informator NFZ 2018** Informator o zawartych umowach przez poszczególne oddziały NFZ za 2018 <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 31.01.2018].
- Komunikat DGL** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii za okres od stycznia do marca 2018.
- Koro 2002** Koro CE, Fedder DO, L'italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3;325(7358):243.
- Lenert 2004** Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res*. 2004 Nov 1;71(1):155-65. Erratum in: *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):135-6.
- Leucht 2012** Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD008016.
- Leucht 2013** Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., ... & Kissling, W. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 382(9896), 951-962.
- Liao 2011** Liao CH, Chang CS, Wei WC, Chang SN, Liao CC, Lane HY, Sung FC. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a population-based study. *Schizophr Res*. 2011 Mar;126(1-3):110-6.
- Loebel 2016** Loebel A, Silva R, Goldman R, Watabe K, Cucchiaro J, Citrome L, Kane JM. Lurasidone Dose Escalation in Early Nonresponding Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2016 Dec;77(12):1672-1680.
- Newcomer 2018** Newcomer JW, Ng-Mak D, Rajagopalan K, Loebel A. Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis. *BMC Health Serv Res*. 2018 Apr 4;18(1):243.
- NICE 2014** National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565> [dostęp: 12.03.2018].
- NICE DSU 2013** NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA <http://nice.dsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf> [dostęp: 12.03.2018].
- Noble 2011** Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011 Nov 28;343:d7163.
- O'Day 2013** O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 Sep 13;5:459-70.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018.

- Ogasa 2013** Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, Guarino J. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Feb;225(3):519-30.
- Papaioannou 2011** Papaioannou D, Brazier J, Parry G. How valid and responsive are generic health status measures, such as EQ-5D and SF-36, in schizophrenia? A systematic review. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):907-20
- PEARL 1** Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, Cucchiaro J, Hsu J, Xu J, Loebel A. Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*. 2013 May;47(5):670-7.
- PEARL 2** Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, Kalali AH, Schweizer E, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2011 Sep;168(9):957-67.
- PEARL 3** Loebel, A., Cucchiaro, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., ... & Potkin, S. G. (2013). Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled trial. *Schizophrenia research*, 145(1), 101-109.
- PEARL 3 Ext** Loebel, A., Cucchiaro, J., Xu, J., Sarma, K., Pikalov, A., & Kane, J. M. (2013). Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research*, 147(1), 95-102.
- Potkin 2015** Potkin SG, Kimura T, Guarino J. A 6-week, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Dec;5(6):322-31. Erratum in: *Ther Adv Psychopharmacol*. 2015 Dec;5(6):369.
- Rajagopalan 2012** Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. DISCONTINUATION RATES AMONG ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA: AN INDIRECT TREATMENT COMPARISON. *Academy of Managed Care Pharmacy Educational Conference*; 2012; Cincinnati.
- Rajagopalan 2013** Rajagopalan K, Hassan M, O'Day K, Meyer K, Grossman F. Cost-effectiveness of lurasidone vs aripiprazole among patients with schizophrenia who have previously failed on an atypical antipsychotic: an indirect comparison of outcomes from clinical trial data. *J Med Econ* 2013;16(7):951-61.
- Rajagopalan 2016** Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Squirrell D, Loebel A. Cost-Utility Analysis of Lurasidone Versus Aripiprazole in Adults with Schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2016;34(7):709-21.
- Rajagopalan 2017** Rajagopalan K, Wade S, Meyer N, Loebel A. Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017 May;33(5):813-820.
- Robinson 2013** Robinson DJ, Luthra M, Vallis M. *Diabetes and Mental Health*. 2013. Volume 37, Supplement 1, S87-S92.
- Rozporządzenie 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Saha 2007** Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1123-31.
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). March 2013.

- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Latuda (lurasidone) for the treatment of schizophrenia in adults aged 18 years and over. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1962/lurasidone__latuda__final_sept_2014_amended_150914_for_website.pdf [dostęp: 20.03.2018].
- Smith 2008** Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):406-11.
- Woo 2005** Woo V, Harris SB, Roulden RL, on behalf of the Clinical & Scientific Section, Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association Position Paper: Antipsychotic Medications and Associated Risks of Weight Gain and Diabetes. *Canadian Journal of diabetes*. 2005;29(2):111-2.
- Zarządzenie nr 41/2018/DSOZ** Zarządzenie nr 41/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.