



IGNORANTIA NOCET

Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 15.09.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 15 września 2020 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4330.1.2020.JPe.7 z dnia 6 lutego 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 29 października 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza kosztów; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koszty społeczne; • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych; • Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza kosztów; • Kontrola jakości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
4.1. Skuteczność kliniczna	16
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
5. Technika analityczna.....	20
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	21
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
6.3. <i>Switching</i>	27
6.4. Działania/zdarzenia niepożądane.....	29
6.5. Jakość życia w modelu Markowa	30
6.6. Horyzont czasowy w modelu	32
6.7. Dyskontowanie.....	34
7. Analiza kosztów.....	34
7.1. Koszt leków.....	35
7.1.1. Dawkowanie leków.....	36

7.1.2. Ceny leków	37
7.2. Koszty leczenia po zmianie leków (<i>switching</i>)	40
7.3. Koszty leków uzupełniających	42
7.4. Koszty przepisania i podania leków	43
7.5. Koszty porad, opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji	44
7.6. Koszty leczenia działań zdarzeń/ niepożądanych	46
8. Koszty społeczne	48
9. Założenia i dane wejściowe	52
10. Wyniki analizy	62
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	62
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	64
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	67
11.1. Analiza wartości skrajnych	67
11.2. Analiza scenariuszy	75
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	86
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	89
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	89
13. Walidacja modelu	92
13.1. Walidacja wewnętrzna	93
13.2. Walidacja konwergencji	95
13.3. Walidacja zewnętrzna	95

14. Ograniczenia i założenia	100
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	102
16. Dyskusja	104
17. Załączniki	108
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	108
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	108
17.1.2. Strategia wyszukiwania	108
17.1.3. Selekcja badań.....	109
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	111
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	111
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	113
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	113
17.2.2. Strategia wyszukiwania	114
17.2.3. Selekcja badań.....	114
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	116
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	116
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	117
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118

18. Spis tabel	121
19. Spis rysunków	125
20. Bibliografia.....	126

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
%Dep	ang. <i>percent clinically depressed</i> – w analizie, w trakcie tworzenia struktury modelu użyto jako skrót określający domenę określającą kliniczną depresję
%Hos	ang. <i>percent with high hostility levels</i> – w analizie, w trakcie tworzenia struktury modelu użyto jako skrót określający domenę określającą poziom wrogości
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BAF	ang. <i>Barnes Akathisia Scale</i> – skala akatyzi Barnesesa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CDSS	ang. <i>Calgary Depression Scale for Schizophrenia</i> – skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COG	ang. <i>cognitive impairment</i> – w analizie, w trakcie tworzenia struktury modelu użyto jako skrót określający domenę upośledzenia funkcji poznawczych
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy lek
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GAF	ang. <i>Global Assessment of Functioning</i> – skala ogólnej oceny funkcjonowania
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
KAR	kariprazyna

Skrót	Rozwinięcie
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
SMQs	ang. MedDRA Standard Medical Queries – standaryzowane zapytania medyczne
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NEG	ang. <i>negative symptoms</i> – w analizie, w trakcie tworzenia struktury modelu użyto jako skrót określający domenę symptomów negatywnych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PANSS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych
PANSS-FSNS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for negative symptoms</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów negatywnych
PANSS-FSPS	ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for positive symptoms</i> – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych – współczynnik czynnikowy dla objawów pozytywnych
PEGS	ang. <i>Prior Elicitation Graphical Software</i> – program umożliwiający modelowanie opinii na prawdopodobieństwa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
POS	ang. <i>positive symptoms</i> – w analizie, w trakcie tworzenia struktury modelu użyto jako skrót określający domenę symptomów pozytywnych
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RYS	rysperydon
SAS	ang. <i>Simpson-Angus Scale</i> – Skala oceny Simpsona i Angusa
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short-Form-36</i> – formularz do oceny jakości życia
SQLS	ang. <i>Schizophrenia Quality of Life Scale</i> - formularz oceny jakości życia w schizofrenii
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kariprazyny (KAR, Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Populację docelową określono zgodnie z *Analizą kliniczną* i *Analizą problemu decyzyjnego*.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Chorzy z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, w porównaniu z pozostałymi chorymi na schizofrenię, mają gorsze rokowanie i są częściej oporni na leczenie. W porównaniu do osób z nie deficytowymi postaciami schizofrenii, u chorych ze znaczącym nasileniem objawów negatywnych schizofrenii często konieczne są wizyty domowe, a ponadto charakteryzują się oni m.in.: dłuższym czasem hospitalizacji psychiatrycznych, większym ryzykiem samobójstw, bezdomności, utratą relacji i wykluczeniem społecznym. W rozpatrywanej populacji chorych, brakuje w Polsce dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności na podstawie silnych dowodów naukowych, tj. badań randomizowanych kontrolowanych aktywną interwencją. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy leków przeciwpsychotycznych nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Obecnie dostępne i stosowane leki przeciwpsychotyczne (zalecane przez wytyczne *PTP 2019* w przypadku chorych wykazujących pełne spektrum objawów negatywnych), wykazują skuteczność głównie w leczeniu objawów pozytywnych i jedynie ograniczoną skuteczność w zakresie leczenia objawów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Ponadto leczenie niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji wywołuje poważne metaboliczne działania niepożądane, które także mogą się wiązać z nasileniem objawów negatywnych i obecnością deficytów poznawczych. Stosowanie KAR ma na celu poprawę w zakresie objawów negatywnych i funkcjonowania chorego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*. Poprawa w zakresie objawów negatywnych i funkcjonowania chorego przekłada się na poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia chorego.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie

świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie KAR porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*, tj. rysperydonem (RYS).

Do oceny opłacalności stosowania KAR względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *Németh 2017a*, a także danych literaturowych zawartych w publikacjach *Németh 2017b* oraz *Németh 2019*, wykorzystujących dane z badania klinicznego *RGH-188-005* oraz opinie ekspertów klinicznych, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty porad i opieki ambulatoryjnej (w tym monitorowanie oraz ocena skuteczności leczenia), a także koszty hospitalizacji, koszty pobytu na oddziale dziennym i koszty działań/zdarzeń niepożądanych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla KAR vs RYS

Wyniki analizy ekonomicznej [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy ekonomicznej [redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Kariprazyna jest terapią dedykowaną dorosłym chorym ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Kariprazyna wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym obecnie stosowane są leki przeciwpsychotyczne o niewystarczająco udowodnionej skuteczności i od dawna wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej. **Kariprazyna jako jedyny spośród analizowanych leków ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w populacji chorych z przeważającymi**

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- dorośli chorzy ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne.

Interwencja:

- kariprazyna (KAR).

Komparator:

- rysperydon (RYS).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne [Analiza kliniczna], danych literaturowych zawartych w publikacjach *Németh 2017b* oraz *Németh 2019*, wykorzystujących dane z badania klinicznego *RGH-188-005* oraz opinie ekspertów klinicznych.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla KAR względem RYS stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wyszczególnionymi danymi zawartymi w *Analizie klinicznej*, analizę skuteczności KAR względem RYS u dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, przeprowadzono na podstawie wyników badania *Németh 2017a* (uzupełnionych o dodatkowe dane z publikacji *Fleischhacker 2019* i dokumentu *EMA 2017*). Ocenę skuteczności w ramach badania przeprowadzono względem punktów końcowych:

- wynik w skali PANSS-FSNS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale – factor score for negative symptoms*, Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych dla objawów negatywnych);
- wynik w skali PSP (ang. *Personal and Social Performance Scale*, skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego);
- wynik w skali CGI (ang. *Clinical Global Impression Scale*, Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego);
- wynik w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych);
- wynik w skali CDSS (ang. *Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, skala Calgary oceniająca nasilenie objawów depresyjnych u chorych na schizofrenię);
- wynik w skali SAS (ang. *Simpson-Angus Scale*, Skala oceny Simpsona i Angusa).

dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*, zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), tj. zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku, i którzy mieli przynajmniej jedną ocenę w skali PANSS-FSNS po rozpoczęciu leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej.

W ramach analizy wspomnianych badań wyodrębniono kilka istotnych wniosków. Poniżej przedstawiono jedynie te, dotyczące skali PANSS, która wykorzystywana jest w modelowaniu. Pełna ocena skuteczności z kompletną charakterystyką wyników dla wszystkich określonych w badaniu punktów końcowych, została zawarta w *Analizie klinicznej*. Na podstawie analizy badania zaobserwowano, że:

- średnia, istotna statystycznie zmiana wyniku w skali PANSS-FSNS względem wartości początkowych, była większa w grupie stosującej KAR niż w grupie kontrolnej już od 14. tygodnia badania;
- szacowana wielkość efektu KAR dla wyniku w skali PANSS-FSNS wyniosła 0,31 (analiza *post-hoc*), co według autorów badania jest klinicznie istotne w odniesieniu do leczenia przeciwpsychotycznego w porównaniu do placebo (PLC). W związku z faktem ograniczenia porównania w badaniu do KAR vs. RYS, autorzy badania sugerują, że skuteczność kariprazyny może mieć większe znaczenie kliniczne;
- 113 (49,8%) chorych z grupy KAR i 83 (36,2%) chorych z grupy RYS uzyskało odpowiedź na leczenie na podstawie wyniku w skali PANSS-FSNS, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ obniżenie wyniku względem wartości początkowych (odpowiedź tą oceniano w

ramach analizy *post-hoc*). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR, a niska wartość parametru NNT wynosząca 8 wskazała na dużą siłę badanej interwencji;

- dla ogólnego wyniku w podskali skali PANSS dotyczącej objawów negatywnych wykazano, iż zmiana wyniku po 26 tygodniach leczenia była większa w grupie badanej niż kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej KAR;
- różnica pomiędzy grupami dla zmiany wyniku po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych we wszystkich analizowanych elementach skali PANSS dotyczących czynników pochodnych dla objawów negatywnych i poznawczych, była istotna statystycznie na korzyść kariprazyny;
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany wyniku w skali PANSS-FSPS (dotyczy wyniku ogólnego i poszczególnych domen), co sugeruje, że wykazana w badaniu poprawa w zakresie objawów negatywnych u chorych stosujących KAR nie była pośrednim efektem zmiany w zakresie objawów pozytywnych.

Ze względu na konstrukcję modelu uwzględniającą istnienie 8 stanów Mohr-Lenert określonych przy pomocy punktacji w skali PANSS (dokładany opis zawarto w rozdziale 6.1) i brak obsady dwóch najbardziej zaawansowanych stanów (tj. 7 i 8) w modelu wykorzystano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (czyli dane związane ze skutecznością leczenia) na podstawie danych z badania oraz opinii ekspertów. Matryce prawdopodobieństw zawarto w publikacjach *Németh 2017b* oraz *Németh 2019*. Szerszy opis metodyki tworzenia macierzy został przedstawiony w rozdziale 6.2.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 29. oraz Tabela 30.).

4.2. Profil bezpieczeństwa

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji KAR względem RYS u dorosłych pacjentów ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi na podstawie wyników z badania *Németh 2017* (uzupełnionych o dane z dokumentu *EMA 2017*).

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono poprzez analizę następujących punktów końcowych:

- zgon;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- objawy pozapiramidowe;
- parametry laboratoryjne;
- parametry oftalmologiczne.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania klinicznego przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że kariprazyna i rysperydon mają w leczeniu dorosłych chorych ze schizofrenią z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi porównywalny profil bezpieczeństwa. Należy także zaznaczyć, że w dokumencie *EMA 2017* wskazano, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Reagila® w leczeniu schizofrenii u dorosłych chorych jest pozytywny.

Dokładna charakterystyka dotycząca zdarzeń oraz działań niepożądanych została przedstawiona w *Analizie klinicznej*.

Autorzy modelu globalnego, pomimo braku istotnych statystycznie różnic postanowili włączyć do modelowania działania/zdarzenia niepożądane wraz ze związanymi z ich leczeniem kosztami oraz obniżeniem użyteczności. Na podstawie danych z badania klinicznego *RGH-188-005* dokonali pogrupowania działań/zdarzeń według synonimicznych wyrażen. Zastosowano metodologię w oparciu o terminologię MedDRA Standard Medical Queries – SMQs oraz manualne wyszukiwanie, np. w ramach dyskinezji uwzględniono działania/zdarzenia niepożądane zgłaszane w bazie badania klinicznego w postaci określeń tj.: *Buccoglossal syndrome; Choreoathetosis; Drooling; Dyskinesia; Extrapyrmidal disorder; Grimacing; Movement disorder; Muscle twitching; Oculogyric crisis; Protrusion tongue; Tardive dyskinesia*. Ostatecznie autorzy modelu globalnego wyodrębnili następujące działania/zdarzenia niepożądane: dyskinezja, pseudo-Parkinsonizm, akatyzyja, hipotensja ortostatyczna, sedacja oraz senność i klinicznie istotny wzrost masy ciała.

Oszacowane częstości występowania zebranych działań/zdarzeń, uwzględnione w modelowaniu przedstawiono w rozdziale 6.4, jakość życia związaną z ich występowaniem w rozdziale 6.5, natomiast związane z ich leczeniem koszty w rozdziale 7.6.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 29. oraz Tabela 30.).

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z

Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 49 008 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **147 024 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania KAR vs RYS w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Zamawiającego, stworzony przez firmę Syreon Research Institute.

6.1. Struktura modelu

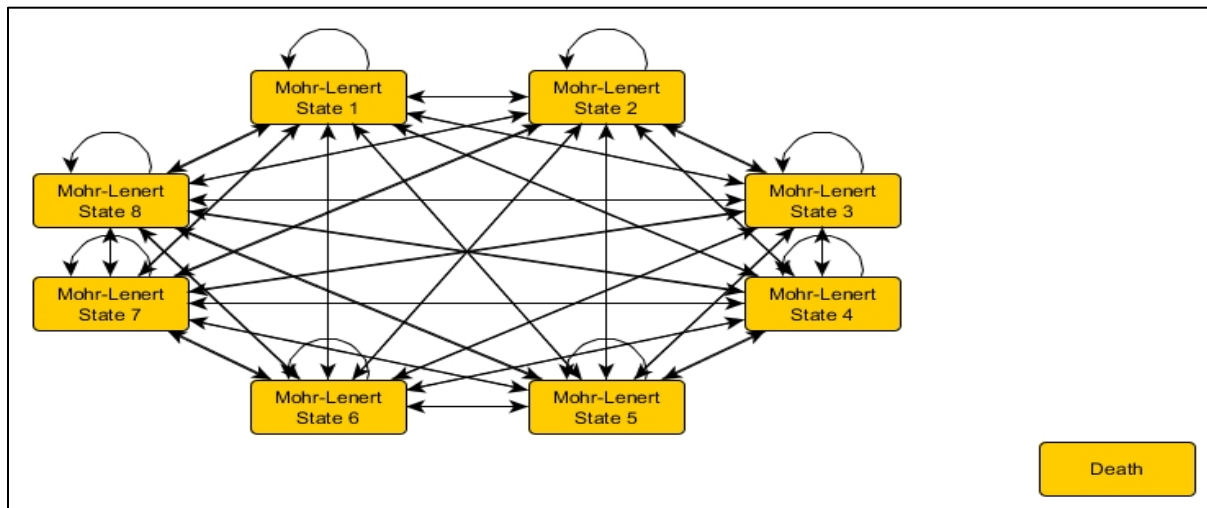
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Na podstawie odnalezionej literatury: *Mohr 2004*, *Lenert 2004* oraz *Lenert 2005*, i opinii ekspertów autorzy modelu globalnego uznali, że przedstawiony w literaturze sposób modelowania, uwzględniający stany Mohra-Lenerta będzie najbardziej wiarygodnie przedstawiał korzyści stosowania kariprazyny w leczeniu schizofrenii. W związku z powyższym skonstruowano modele opłacalności kariprazyny z wykluczającymi się wzajemnie stanami zdrowia opisywanymi we wspomnianej literaturze.

Uwzględnione w modelu stany oraz możliwe przejścia chorych pomiędzy nimi prezentuje rysunek poniżej. Do stanu Zgon (ang. „Death”), chorzy mogą przejść z każdego uwzględnionego stanu.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W trakcie tworzenia modelu określono stany zaawansowania choroby na podstawie występowania i nasilenia objawów w skali PANSS. Zgodnie z publikacją *Mohr 2004* objawy we wspomnianej skali charakteryzujące chorobę przyporządkowano do 5 domen – symptomów negatywnych (*Neg*, ang. *negative symptoms*), symptomów pozytywnych (*Pos*, ang. *positive symptoms*), upośledzenia funkcji poznawczych (*Cog*, ang. *cognitive impairment*), domeny określającej kliniczną depresję (*%Dep*, ang. *percent clinically depressed*) oraz domeny określającej poziom wrogości (*%Hos*, ang. *percent with high hostility levels*). Wykorzystując charakterystykę chorych, opinie ekspertów oraz analizę klastrową autorzy publikacji określili liczbę domen, którymi można opisać chorobę oraz przyporządkowali do nich objawy, które w najistotniejszym stopniu je charakteryzują. W omawianej publikacji, a także kolejnym artykule *Lenert 2004* określono granice punktacji – stanów zaawansowania choroby, szacowane na podstawie sumy znormalizowanych punktów w skali PANSS dla określonych objawów wyróżnionych w ramach wybranych domen. Po korekcie samych autorów punktacji [Lenert 2005] oraz weryfikacji autorów modelu globalnego przyjęto ostateczne zakresy punktów przyporządkowanych do domen. W Tabeli 45. (w rozdziale dotyczącym walidacji zewnętrznej) przedstawiono przyporządkowanie objawów do domen, w ramach których uwzględniano punktację w trakcie tworzenia stanów *Mohr-Lenert* w opisywanym modelu ekonomicznym (brano pod uwagę 3 domeny – *Neg*, *Pos* i *Cog*).

Tabela 1.
Stany wykorzystane w modelu wraz z punktacją charakteryzującą określone domeny

Stan Moh-Lenert	Punktacja w domenie NEG	Punktacja w domenie POS	Punktacja w domenie COG
Stan 1	<2.1	<2.7	<2.9
Stan 2	2.1-3.4	<2.7	<2.9
Stan 3	<3.4	2.7-3.9	<2.9
Stan 4	>3.4	<3.9	<2.9
Stan 5	<3.4	<3.9	>2.9
Stan 6	>3.4	<3.9	>2.9
Stan 7	<3.4	>3.9	dowolna wartość
Stan 8	>3.4	>3.9	dowolna wartość

Zmiany pomiędzy stanami mogą zachodzić w cyklach 7-dniowych (pierwsze 6 cykli) lub 84 dniowych (od 7 cyklu) w horyzoncie 5-letnim. Uwzględnienie dwóch długości cyklu podyktowane było stopniowym zwiększaniem dawkowania kariprazyny i związanym z tym określonym czasem potrzebnym na osiągnięcie stabilnego poziomu metabolitów substancji we krwi (możliwe dopiero w okolicach 4-8 tygodnia). Długość cykli twórcy modelu globalnego wybrali biorąc pod uwagę dostępność danych oraz oceny ekspertów.

Ze względu na dane farmakokinetyczne twórcy modelu globalnego zdecydowali o wykorzystaniu różnych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, dla pierwszych 6. tygodni oraz następujących po nich cyklach modelowania. Prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego *RGH-188-005* oraz opinii ekspertów klinicznych (dokładny opis zawarto w rozdziale 6.2), a w przypadku zgonu – prawdopodobieństwa określonego na podstawie śmiertelności w populacji generalnej na podstawie danych GUS.

Model uwzględnia chorych odpowiadających pacjentom z badania klinicznego – czyli chorych na schizofrenię z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi. Wstępując do modelu (cykl 0) chorzy znajdują się w jednym z dwóch stanów – stanie 4. lub stanie 6. w skali Mohr-Lenerta (objawy rozpatrywanych chorych odpowiadają opisowi domen uwzględnionych w publikacji *Mohr 2004*), z rozkładem 50% na stan. Charakterystyka chorych, tj. średni wiek chorego wchodzącego do modelu oraz odsetek mężczyzn/kobiet został zaczerpnięty z badania klinicznego *RGH-188-005* [Németh 2017a].

W ramach analizy wrażliwości testowano także zbiór alternatywnych parametrów związanych z charakterystyką chorych, zużywanymi zasobami, jak i rozkładem chorych na początkowe stany według danych zebranych w badaniu epidemiologiczno-społecznym [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019].

W modelu założono, że chorzy po leczeniu interwencją – kariprazyną lub komparatorem – rysperydonem, mają możliwość zmiany leczenia (tzw. *switching*) na jeden z uwzględnionych na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego leków [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019]. Twórcy modelu globalnego uwzględnili także występowanie działań/zdarzeń niepożądanych, które mogą prowadzić do zwiększania zużywanych zasobów zdrowotnych oraz kosztów, a także do przerwania terapii i przejścia do kolejnej linii leczenia (*switching*).

Prawdopodobieństwa związane ze zmianami leczenia oraz występowania działań/zdarzeń niepożądanych zostały opisane w poniższych rozdziałach (rozdziały 6.2 - 6.4).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W celu określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu wykorzystano dane z badania *RGH-188-005* oraz ankiety przeprowadzone wśród ekspertów, z zastosowaniem metodyki Bayesowskiej.

W badaniu klinicznym *RGH-188-005* skuteczność z wykorzystaniem skali PANSS oceniania była na początku badania oraz w kolejnych tygodniach (aż do 6. tygodnia). Tygodniowe prawdopodobieństwa zarówno dla interwencji, jak i komparatora zostały określone na podstawie danych dla 4 pierwszych tygodni leczenia. W celu określenia prawdopodobieństw przejść dla dłuższych cykli (12-tygodniowych) wykorzystano dane, które zbierano w okresie pomiędzy 11. a 13. tygodniem badania.

[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]

W analizie wrażliwości uwzględniono tylko macierze prawdopodobieństw określone na podstawie badania. Macierze te zawarte są w arkuszu TPM w modelu ekonomicznym. Wszystkie macierze (na podstawie badania klinicznego, macierze na podstawie opinii eksperckich oraz ostateczne macierze wykorzystane w modelu) zostały przedstawione w literaturze (*Németh 2017b oraz Németh 2019*).

6.3. Switching

W modelu globalnym uwzględniono jednorazową zmianę leczenia dla obu porównywanych leków antypsychotycznych na inny lek drugiej generacji. Zgodnie z opiniami eksperckimi przyjęto, że wszystkie leki w II linii leczenia (*switching*) mają taką samą skuteczność co rysperydon (przy czym zachowują odmienny profil związany z występującymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi). W ramach przeprowadzonego badania epidemiologiczno-społecznego określono, jakie leki stosują chorzy w analizowanym wskazaniu w ramach aktualnej, polskiej praktyki klinicznej [Wróbel 2019, Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego]. Z określonej grupy wyodrębniono leki, które stosowane są przez minimum 5% chorych i leki te uwzględniono, jako stosowane w II linii leczenia. Większość wyodrębnionych leków (oprócz technologii opartych na flupentyksolu), to leki II generacji. Założono jednak równą skuteczność flupentyksolu z pozostałymi lekami II generacji. Zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi stosowania spersonalizowanej terapii po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia i możliwym wyborem leku II generacji lub klasycznego (bądź schematu łączonego) [PTP 2019, Standardy 2015], terapia zawierająca flupentyksol, może dla chorego okazać się terapią skuteczną w podobnym stopniu, co dla innych chorych terapia rysperydonem. Zgodnie z wynikami z badania epidemiologiczno-społecznego nie jesteśmy także w stanie określić dokładnej kolejności zastosowania u chorego flupentyksolu. Ponadto, odsetek stosujących leki oparte na flupentyksolu jest

stosunkowo niski (podobnie jak koszty tych leków), przyjęte założenie nie ogranicza więc w istotnym stopniu niniejszej analizy¹.

Chorzy w modelu, mogą zmienić leczenie (przejsć do II linii) na skutek wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych lub ze względu na stan zdrowia (przyjęty stan w modelu). *Switching* związany ze stanem zdrowia w założeniu jest odzwierciedleniem wszystkich innych przyczyn zmiany terapii – zmiany na skutek braku skuteczności leczenia, decyzji chorego, działań/zdarzeń niepożądanych nie uwzględnionych w modelu i innych). W celu uwydatnienia przyczyny jaką jest brak skuteczności leczenia na zmianę leczenia, najwyższe prawdopodobieństwo *switching* określono dla najbardziej zaawansowanych stanów choroby (tj. stanów 7 i 8).

W celu określenia prawdopodobieństw zmiany leczenia wykorzystano publikację *Lieberman 2005* opisującą współczynniki dyskontynuacji dla terapii rysperydonem. Wyodrębnione dane dla 18 miesięcy terapii przekonwertowano na odsetki dla 12 miesięcy.

Tabela 6.
Dane dotyczące dyskontynuacji terapii rysperydonem, na podstawie publikacji *Lieberman 2005*

Parametr	Liczba chorych	Odsetek dla 18 mc-y	Odsetek dla 12 mc-y (oszacowany)
Łączna liczba pacjentów stosujących RYS	333	n/d	n/d
Dyskontynuacja leczenia z dowolnej przyczyny	245	73,57%	58,82%
Dyskontynuacja leczenia na skutek braku skuteczności leczenia	91	27,33%	21,85%
Dyskontynuacja leczenia na skutek nietolerancji (na skutek zdarzeń/działań niepożądanych innych niż objawy pozapiramidowe, zwiększenie masy ciała czy sedacja)	34 (14)	10,21% (4,11%)	8,16% (3,28%)
Dyskontynuacja leczenia na skutek decyzji pacjenta	101	30,33%	24,25%
Inne przyczyny dyskontynuacji	19	5,71%	4,56%

Ze względu na brak danych określających prawdopodobieństwo zmiany leczenia w zależności od określonego stanu Mohr-Lenert dokonano pewnych założeń. Przyjęto, że ogólny, roczny

¹ W związku z przyjętym założeniem w niniejszej analizie możliwe jest zamienne zastosowanie określeń II linia leczenia / *switching* / leki II generacji

odsetek dyskontynuacji związany z decyzją chorego, działaniami/zdarzeniami niepożądanymi innymi niż objawy pozapiramidowe, wzrost masy ciała, czy sedacja oraz innymi przyczynami wyniesie 32% (co stanowi sumę poszczególnych odsetków z powyższej tabeli) i przyporządkowano go do stanów 1-6. Dla stanów 7 i 8 wyodrębniono odsetek dyskontynuacji równy 54% - jako sumę odsetków związanych z brakiem skuteczności leczenia, decyzją chorego, działaniami/zdarzeniami niepożądanymi innymi niż objawy pozapiramidowe, wzrostem masy ciała, sedacją oraz w przypadku innych przyczyn. Konserwatywnie przyjęto równość wskazanych powyżej odsetków dla ramienia kariprazyny.

6.4. Działania/zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono występowanie działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *RGH-188-005*. Metodykę wyboru działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 4.2. Oszacowane wartości zostały także przedstawione w publikacji *Németh 2017b*.

Częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych dla leków stosowanych w II linii leczenia (*switching*) zostały oszacowane na podstawie częstości dla rysperydonu (określonych na podstawie badania) z wykorzystaniem względnych wskaźników częstości przedstawionych w publikacji *Glick 2006*. Przyjęto, że w przypadku objawów pozapiramidowych częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych będą wynosiły 0,67 częstości dla rysperydonu, w przypadku hipotensji ortostatycznej przyjęto tę samą wartość co dla rysperydonu, a częstość dla sedacji, senności oraz klinicznie istotnego wzrostu masy ciała została określona jako 1,5 razy częstsza niż dla rysperydonu. Konserwatywnie założono, że częstości występowania działań/zdarzeń niepożądanych w II linii leczenia będą równe dla obu ramion.

Wykorzystane w niniejszym modelu działania/zdarzenia niepożądane wraz ze wskaźnikami występowania (na 28 dni) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Uwzględnione w niniejszej analizie działania/zdarzenia niepożądane wraz z częstością występowania

Skrót wykorzystany w modelu	Nazwa działania/zdarzenia niepożądanego	Częstość występowania (na 28 dni)		
		KAR	RYS	Leki II linii
dysk	dyskinezja	0,40%	0,54%	0,36%
park	pseudo-Parkinsonizm	0,87%	1,54%	1,03%

Skrót wykorzystany w modelu	Nazwa działania/zdarzenia niepożądanego	Częstość występowania (na 28 dni)		
		KAR	RYS	Leki II linii
akat	akatyżja	2,07%	1,07%	0,72%
orhy	hipotensja ortostatyczna	0,20%	0,07%	0,07%
seso	sedacja i senność	1,20%	2,34%	3,51%
weig	klinicznie istotny wzrost masy ciała	0,38%	1,02%	1,53%

6.5. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeglądu nie odnaleziono danych mierzonych na pomocą EQ-5D dla uwzględnionych w modelu stanów bądź zależności, przy pomocy których udałoby się przeliczyć użyteczności na te stany (z uwzględnieniem dostępnych danych) zdecydowano się na wykorzystanie wartości określonych w publikacji *Lenert 2004*, w której autorzy opisują badanie metodyką *standard gamble*. Publikacja ta, przedstawia jakość życia określoną przez autorów stanów Mohr-Lenert stworzonych w celu stratyfikacji zaawansowania oraz przebiegu choroby. Ponadto opisywana jakość życia została uwzględniona w modelu globalnym, a także cytowano ją i wykorzystano w wielu innych analizach (zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym).

Wspomniana publikacja przedstawia wartości niezważone oraz odpowiednio zważone w sposób oddający demografię populacji USA. W analizie podstawowej uwzględniono wartości ważone użyteczności, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono wartości niezważone.

Poniższa tabela uwzględnia wykorzystane w niniejszej analizie wartości użyteczności w zależności od stanów przyjmowanych w modelu.

Tabela 8.
Użyteczności uwzględnione w niniejszym modelowaniu

Stan Moh-Lenert	Analiza podstawowa (wartości ważne)	Analiza wrażliwości (wartości nieważne)
Stan 1	0,88	0,88
Stan 2	0,75	0,76
Stan 3	0,74	0,75
Stan 4	0,63	0,65
Stan 5	0,65	0,66
Stan 6	0,53	0,56
Stan 7	0,62	0,63
Stan 8	0,42	0,43
Zgon	0	0

We wspomnianej publikacji *Lenert 2004* określono także w jakim stopniu działania/zdarzenia niepożądane obniżają jakość życia. Na podstawie wspomnianej publikacji uwzględniono obniżenie użyteczności dla – dyskinezy, pseudo-Parkinsonizmu, akatyzy oraz hipotensji ortostatycznej. Dodatkowo autorzy modelu globalnego uwzględnili użyteczności dla dwóch działań/zdarzeń niepożądanych - sedacji i senności oraz klinicznie istotnego wzrostu masy ciała na podstawie badania kwestionariuszem EQ-5D efektów ubocznych terapii w schizofrenii opisanego w publikacji *Millier 2014*.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelu obniżenie użyteczności.

Tabela 9.
Obniżenie użyteczności dla wyróżnionych działań/zdarzeń niepożądanych

Działanie/zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło danych
dyskinezja	0,095	<i>Lenert 2004</i>
pseudo-Parkinsonizm	0,074	
akatyzya	0,059	
hipotensja ortostatyczna	0,058	
sedacja i senność	0,019	<i>Millier 2014</i>

Działanie/zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło danych
klinicznie istotny wzrost masy ciała	0,022	

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.6. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Schizofrenia jest chorobą o charakterze przewlekłym i nawrotowym. Występujące okresy nasilenia objawów (zaostrzeń), jak i okresy poprawy (remisji) manifestują się przez całe dorosłe życie chorego. Przebieg i występowanie zaostrzeń związane jest z leczeniem – zarówno odpowiednim doбором produktów leczniczych, hospitalizacją, jak i stosowaniem się pacjenta do zaleceń. W przypadku takiej choroby, właściwe byłoby zastosowanie dożywotniego horyzontu czasowego. Jednak ze względu na brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności leczenia kariprazyną, a także niejednorodny, wieloczynnikowy przebieg choroby, wybrano krótszy horyzont czasowy. Dodatkowym argumentem wspierającym wybór krótszego horyzontu czasowego są modele ekonomiczne dotyczące leczenia schizofrenii wykorzystujące krótkie horyzonty czasowe – około 2-letnie [Németh 2019, Rosenheck 2016, Rosenheck 2006, Stant 2007].

W literaturze leczenia zaburzeń psychotycznych pojawiały się analizy ekonomiczne wykorzystujące horyzonty odpowiadające okresowi obserwacji badania klinicznego [Byford 2003]. Takie oszacowania należy jednak uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwalają one na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

W literaturze dotyczącej leczenia zaburzeń psychiatrycznych także pojawiają się argumenty, iż wnioskowanie z analiz opartych na krótkich horyzontach czasowych (odpowiadających badaniu) trzeba traktować z dużą dozą ostrożności, zwłaszcza ze względu na fakt, że początkowa odpowiedź na leczenie psychiatryczne może diametralnie zmieniać się w czasie [Stant 2007].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

W publikacji *Hensen 2010* wskazano, że niejednorodny charakter progresji choroby i brak długoterminowych badań nad jej przebiegiem, powodują, że wybór dożywotniego horyzontu czasowego niósłby ze sobą konieczność wprowadzenia wielu założeń, które mogłyby wpływać na wiarygodność analizy. Autorzy argumentują także, że zastosowane w opisywanej przez nich analizie horyzonty (3 oraz 5 lat) są wystarczające by uchwycić istotne zdrowotne i ekonomiczne konsekwencje leczenia analizowanymi lekami (w pierwszej linii rozpatrywano porównanie leczenia haloperidolem oraz rysperydonem, przy czym rozpatrywano także możliwość zmiany leczenia na inne produkty lecznicze w dalszych liniach). Dodatkowo także w farmakoekonomicznej publikacji dotyczącej stosowania się do zaleceń przy leczeniu antypsychotycznym, tak istotnej kwestii w leczeniu chorych na schizofrenię, autorzy także wybierają 5-letni horyzont czasowy [Damen 2008].

W związku z powyższym zdecydowano się na wybór 5-letniego horyzontu czasowego. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak krótszy 2-letni horyzont czasowy, zgodny z publikacją opierającą się na wykorzystywanym modelu ekonomicznym [Németh 2019] oraz

maksymalny horyzont czasowy, uwzględniony w modelu globalnym – tj. 10-letni horyzont czasowy.

6.7. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty porad i opieki ambulatoryjnej (w tym monitorowanie oraz ocena skuteczności leczenia), a także koszty hospitalizacji i pobytu na oddziałach dziennych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania epidemiologiczno-społeczne w Polsce [Wróbel 2019, Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społeczne], publikacji *Miller 2017* [Miller 2017], danych literaturowych [Analiza ekonomiczna Latuda] charakterystyk produktów leczniczych, strony WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [Dane od Zamawiającego]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *danych refundacyjnych NFZ*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień oraz ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*], a średnią wartość ze wskazanych świadczeń oparto o *Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego*.

W analizie przy uwzględnieniu świadczeń psychiatrycznych bądź psychologicznych z Zarządzeń Prezesa NFZ, wykorzystano przedstawioną w poniższej tabeli średnią wycenę punktową, na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. W przypadku świadczeń ambulatoryjnych związanych z wizytami u internisty bądź innych specjalistów przyjęto, że wartość punktu wynosi 1 PLN.

Tabela 10.
Uwzględniona średnia wycena punktowa świadczeń

Średnia cena produktu					
świadczenia psychologiczne	leczenie środowiskowe (domowe)	świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	świadczenia psychiatryczne dla dorosłych	świadczenia opiekuńczo - lecznicze psychiatryczne dla dorosłych	świadczenia dzienne psychiatryczne dla dorosłych
8,41	9,05	8,65	11,50	9,54	8,94

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

7.1.1. Dawkowanie leków

KARIPRAZYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Reagila®* określono, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Wskazane powyżej dawkowanie było również stosowane u chorych w badaniu odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej: Németh 2017*. W analizie przyjęto, zgodnie ze wskazanym wyżej badaniem, iż w pierwszym tygodniu chorzy będą przyjmować 1,5 mg KAR na dobę, w drugim tygodniu 3 mg KAR na dobę, a następnie od 3 tygodnia leczenia chorzy otrzymywać będą docelową dawkę badanego leku, czyli 4,5 mg KAR na dobę przez 4 tygodnie. Począwszy od 7. tygodnia chorzy otrzymywać będą jedną z dawek: 3 mg/dobę, 4,5 mg/dobę lub 6 mg/dobę.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony rozkład dawek.

Tabela 11.

Dane uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie danych z badania klinicznego *RGH-188-005* [Dane CSR] dla 230 chorych w ramieniu KAR oraz 230 chorych w ramieniu RYS

W analizie wrażliwości testowano wartości skrajne z badania klinicznego dotyczącego dawek od 7. tygodnia leczenia (3 mg/dobę począwszy od 7. tygodnia leczenia lub 6 mg na dobę począwszy od 7 tygodnia leczenia).

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 8. (Tabela 29).

RYSPERYDON

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rispolept®* określono, że u dorosłych pacjentów ze schizofrenią zalecana dawka początkowa wynosi 2 mg na dobę. Następnie dawka może zostać zwiększona drugiego dnia do 4 mg na dobę. Od tego momentu dawka może pozostać niezmieniona, albo jeśli istnieje taka konieczność, indywidualnie dostosowana. Przeciętna dawka wynosi od 4 mg do 6 mg na dobę. Wskazane powyżej dawkowanie było zbliżone u chorych w badaniu odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej: Németh 2017*. W analizie przyjęto, zgodnie ze wskazanym wyżej badaniem, iż w pierwszym tygodniu chorzy będą przyjmować 2 mg RYS na dobę, w drugim tygodniu 3 mg RYS na dobę, a następnie od 3. tygodnia leczenia chorzy otrzymywać będą docelową dawkę badanego leku, czyli 4 mg RYS na dobę przez 4 tygodnie. Począwszy od 7. tygodnia chorzy otrzymywać będą jedną z dawek: 3 mg/dobę, 4 mg/dobę lub 6 mg/dobę.

(Tabela 11).

7.1.2. Ceny leków

KARIPRAZYNA

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu na podstawie art. 14. pkt 1. Ustawy o refundacji. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 12.).

Tabela 12.
Ceny prezentacji leku Reagila® uwzględnione w analizie (PLN)

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na cykl dawkowania. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszt KAR w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

*Średnia ważona dla cykli 84-dniowych uwzględniająca udziały dawek na podstawie danych z badania klinicznego [Dane z CSR] (Tabela 11)

RYSPERYDON

Risperidon jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w kalkulatorze, który jest integralną częścią niniejszego raportu.

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na cykl dawkowania. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Koszt RYS w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie (mg) - DDD (WHO)	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie	Wskazanie
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

*Średnia ważona dla cykli 84-dniowych uwzględniająca udziały dawek na podstawie danych z badania klinicznego [Dane z CSR] (Tabela 11)

7.2. Koszty leczenia po zmianie leków (*switching*)

W analizie uwzględniono koszty leków po zmianie leczenia I linii. W ramach zmiany leczenia możliwe jest zastosowanie jednego z leków przyjmowanych przez więcej niż 5% chorych, zgodnie z wynikami badania epidemiologiczno-społecznego [Wróbel 2019, Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego].

Przenalizowano wszystkie charakterystyki produktów leczniczych dla każdej rozważanej substancji. Ze względu na różne proponowane dawkowania dla odmiennych stanów pacjenta oraz okresów leczenia, zdecydowano się przyjąć dawkowanie uwzględnione na stronie WHO.

Tabela 15.
Dawkowanie substancji stosowanych po zmianie leczenia I linii

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie (mg) - DDD (WHO)
Risperidon	Doustna (tabletki)	5
	Roztwór do wstrzykiwań	2,7
Olanzapina	Doustna (tabletki)	10,00
	Roztwór do wstrzykiwań	10,00
Arypiprazol	Doustna (tabletki)	15,00
	Roztwór do wstrzykiwań	13,30
Kwetiapina	Doustne	400,00
Amisupryd	Doustne	400,00

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie (mg) - DDD (WHO)
Klozapina	Doustne	300,00
Flupentyksol	Doustna (tabletki)	6,00
	Roztwór do wstrzykiwań	4,00

Jako wagi dla uwzględnionych leków posłużyły odsetki pacjentów stosujących dany lek na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019]. Uwzględnione wagi zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Wagi leków uwzględnionych po zmianie (*switching*) w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora

Substancja czynna	Waga* leku - ramię interwencji	Waga leku - ramię komparatora
Risperidon	0,17	n/a
Olanzapina	0,46	0,46
Arypiprazol	0,32	0,32
Kwetiapina	0,08	0,08
Amisupryd	0,07	0,07
Klozapina	0,08	0,08
Flupentyksol	0,07	0,07

*Uwzględnione wagi nie sumują się do 100%, związane jest to z możliwością przyjmowania terapii wieloskładnikowej

Uwzględnione koszty ważne przedstawiono w poniższych tabelach. W analizie podstawowej uwzględniono koszty na podstawie *Obwieszczenia MZ*, natomiast w analizie wrażliwości oparto ceny leków jedynie na danych refundacyjnych.

Tabela 17.

Ważone koszty leczenia po zmianie (*switching*) uwzględnione w ramach niniejszej analizy w ramieniu interwencji

Substancja czynna	Obwieszczenie MZ		Dane refundacyjne	
	Koszt leków (<i>switching</i>) NFZ / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) p. wspólna / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) NFZ / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) p. wspólna / DDD
Koszt leczenia po zmianie (lek – rysperydon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, amilsupryd, klozapina lub flupentyksol)	4,81	5,13	4,90	5,22

Tabela 18.

Ważone koszty leczenia po zmianie (*switching*) uwzględnione w ramach niniejszej analizy w ramieniu komparatora

Substancja czynna	Obwieszczenie MZ		Dane refundacyjne	
	Koszt leków (<i>switching</i>) NFZ / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) p. wspólna / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) NFZ / DDD	Koszt leków (<i>switching</i>) p. wspólna / DDD
Koszt leczenia po zmianie (lek – rysperydon, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, amilsupryd, klozapina lub flupentyksol)	3,80	4,10	3,88	4,18

Ponadto uwzględniono leczenie dodatkowe stosowane wraz z lekami po zmianie (*switching*).

7.3. Koszty leków uzupełniających

W analizie uwzględniono stosowanie dodatkowego leczenia. Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach dodatkowego leczenia przyjęto na podstawie danych ze strony WHO. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione dawkowanie leków.

Tabela 19.

Dawkowanie leków uzupełniających

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie - DDD (WHO)
Carbamazepinum	Doustna (tabletki/zawiesina)	1 000,00
Sertralinum	Doustna (tabletki)	50,00
Acidum valproicum + Natrii valproas	Doustna (tabletki)	1 500,00
Propranololum	Doustna (tabletki)	160,00

Substancja czynna	Prezentacja	Dawkowanie - DDD (WHO)
Clonazepamum	Doustna (tabletki)	8,00
Fluoxetinum	Doustna (tabletki)	20,00

Jako wagi do oszacowania średniego ważonego kosztu leczenia dodatkowego posłużyły odsetki pacjentów stosujących dany lek na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego]. Uwzględnione wagi zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Wagi leków uzupełniających uwzględnionych w niniejszej analizie

*Uwzględnione wagi nie sumują się do 100%, związane jest to z możliwością przyjmowania terapii wieloskładnikowej

Ceny leków określono na podstawie *Wykazu leków refundowanych oraz danych refundacyjnych NFZ*.

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków (zamieszczone w kalkulatorze stanowiącym integralną część niniejszego raportu) wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na DDD leku. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Ważone koszty leczenia lekami uzupełniającymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy

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

7.4. Koszty przepisania i podania leków

W niniejszej analizie uwzględniono koszty podania leków (iniekcji) dla leków po zmianie leczenia (*switching*). Na podstawie świadczeń leczenia środowiskowego (domowego): *wizyta / porada domowa / środowiskowa miejscowa, wizyta / porada domowa / środowiskowa zamiejscowa, porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) oraz świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych: *porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) zawartych w *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz odsetka chorych korzystających z opieki środowiskowej wśród chorych korzystających z opieki ambulatoryjnej i opieki środowiskowej [Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego] oszacowano koszt podania leku. [REDACTED]

[REDACTED]. Biorąc pod uwagę oszacowany koszt podania leków II generacji oraz odsetek podań w ramieniu interwencji i komparatora oszacowano koszty podania leków zarówno w ramieniu interwencji jak i w ramieniu komparatora.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie koszty.

Tabela 22.
Koszty podania uwzględnione w niniejszej analizie

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

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

7.5. Koszty porad, opieki ambulatoryjnej i hospitalizacji

Wizytę u internisty oraz u lekarza innych specjalizacji wyceniono biorąc pod uwagę koszt świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Na podstawie świadczeń leczenia środowiskowego (domowego): *wizyta / porada domowa/ środowiskowa miejscowa, wizyta / porada domowa/ środowiskowa zamiejscowa, porada lekarska diagnostyczna, porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) oraz świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych: *porada lekarska diagnostyczna, porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) zawartych w *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz odsetka chorych korzystających z opieki środowiskowej wśród chorych korzystających z opieki ambulatoryjnej i opieki środowiskowej [Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego] oszacowano koszt wizyty u psychiatry.

Koszt wizyty u psychologa oszacowano na podstawie świadczeń leczenia środowiskowego (domowego): *porada psychologiczna diagnostyczna, porada psychologiczna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) oraz świadczeń psychologicznych: *porada psychologiczna diagnostyczna, porada psychologiczna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) zawartych w *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz odsetka chorych korzystających z opieki środowiskowej wśród chorych korzystających z opieki ambulatoryjnej i opieki środowiskowej [Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego].

Pobyt na oddziale dziennym wyceniono biorąc pod uwagę koszt świadczenia dziennego psychiatrycznego dla dorosłych: *osobodzień w oddziale dziennym psychiatrycznym ogólnym* na podstawie *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień*.

Koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych: *osobodzień w oddziale psychiatrycznym, osobodzień w oddziale psychiatrycznym z korektorem 0,7 - pobyt ponad standard czasu* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) oraz świadczeń opiekuńczo – leczniczych, psychiatrycznych dla dorosłych: *osobodzień w zakładzie / oddziale opiekuńczo - leczniczym psychiatrycznym, osobodzień w zakładzie/ oddziale opiekuńczo - leczniczym psychiatrycznym z korektorem 0,7 – przepustka, osobodzień w zakładzie / oddziale opiekuńczo - leczniczym psychiatrycznym ze współczynnikiem korygującym 0,15* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) zawartych w *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz odsetka chorych korzystających z oddziałów całodobowych wśród chorych korzystających z oddziałów opiekuńczych i oddziałów całodobowych [Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego].

Tabela 23.

Podsumowanie uwzględnionych kosztów porad, opieki ambulatoryjnej oraz hospitalizacji (PLN)

Kategoria	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt świadczenia - min (PLN)	Koszt świadczenia - max (PLN)
Wizyta u lekarza internisty	34,00	n/a	101,00
Wizyta u psychiatry	61,91	29,74	222,27
Wizyta u psychologa	82,83	77,17	111,18
Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	34,00	n/a	101,00
Pobyt w oddziale dziennym (osobodzień)	117,07	81,95	n/a
Hospitalizacja (osobodzień)	152,54	15,64	188,39

Zużycie zasobów w poszczególnych stanach modelu określono na podstawie publikacji *Millier 2017*. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione dane.

Tabela 24.

Zużycie zasobów w poszczególnych stanach modelu uwzględnione w niniejszej analizie

Stan zdrowia	Liczba wizyt u lekarza internisty (na 90 dni)	Liczba wizyt u psychiatry (na 90 dni)	Liczba wizyt u psychologa (na 90 dni)	Liczba wizyt u lekarzy innej specjalizacji (na 90 dni)	Liczba dni w oddziale dziennym (na 90 dni)	Liczba dni hospitalizacji (na 90 dni)
Stan 1	0,78	1,51	0,08	0,32	0,99	2,15
Stan 2	0,70	1,88	0,25	0,47	2,20	3,74

Stan zdrowia	Liczba wizyt u lekarza internisty (na 90 dni)	Liczba wizyt u psychiatry (na 90 dni)	Liczba wizyt u psychologa (na 90 dni)	Liczba wizyt u lekarzy innej specjalizacji (na 90 dni)	Liczba dni w oddziale dziennym (na 90 dni)	Liczba dni hospitalizacji (na 90 dni)
Stan 3	1,04	1,94	0,19	0,40	1,27	5,13
Stan 4	0,62	1,72	0,22	0,32	2,75	6,69
Stan 5	0,61	2,08	0,26	0,46	6,54	3,05
Stan 6	0,58	1,87	0,03	0,43	1,90	3,32
Stan 7	0,68	1,87	0,08	0,29	0,07	3,83
Stan 8	0,60	2,02	0,03	0,10	2,56	9,09

7.6. Koszty leczenia działań zdarzeń/ niepożądanych

Koszt leczenia zdarzeń/działań niepożądanych oszacowano biorąc pod uwagę dane zawarte w *Analizie ekonomicznej Latuda* [Analiza ekonomiczna Latuda®] oraz dane zawarte w publikacji *Németh 2019*. Wykorzystane zużycie zasobów nie było kwestionowane w analizie weryfikacyjnej dla tego leku.

Koszt leczenia objawów pozapiramidowych oszacowano jako koszt terapii biperidonem stosowanym przez okres 4 tygodni oraz odbycie 2 porad u psychiatry. Na podstawie dawkowania określonego na stronie WHO oraz cen leków na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *danych refundacyjnych NFZ* (zamieszczone w kalkulatorze stanowiącym integralną część niniejszego raportu) wyznaczono koszt terapii lekiem. Wartości oszacowanych kosztów wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Koszty terapii biperidonem

Substancja czynna	Obwieszczenie MZ		Dane refundacyjne	
	Koszt terapii NFZ	Koszt terapii p. wspólna	Koszt terapii NFZ	Koszt terapii p. wspólna
Biperidon	29,60	42,27	29,72	42,39

Na podstawie świadczeń leczenia środowiskowego (domowego): *wizyta / porada domowa/ środowiskowa miejscowa, wizyta / porada domowa/ środowiskowa zamiejscowa, porada lekarska diagnostyczna, porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) oraz świadczeń psychiatrycznych

ambulatoryjnych dla dorosłych: *porada lekarska diagnostyczna, porada lekarska terapeutyczna, porada kontrolna* (uwzględniono średnią wartość ze wskazanych świadczeń) zawartych w *Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz odsetka chorych korzystających z opieki środowiskowej wśród chorych korzystających z opieki ambulatoryjnej i opieki środowiskowej [Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego] oszacowano koszt wizyty u psychiatry. W terapii leczenia objawów pozapiramidowych uwzględniono 2 porady psychiatry, których koszt zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Koszty wizyty u psychiatry w leczeniu objawów pozapiramidowych

Działanie/zdarzenia niepożądane	Wizyty u psychiatry	Koszt wizyt w terapii (PLN)
Objawy pozapiramidowe	2,00	123,83

Koszt zwiększenia masy ciała pacjenta oszacowano natomiast jako koszt porady u lekarza internisty (lub lekarza innej specjalności), biorąc pod uwagę koszt świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszty te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Koszty zwiększenia masy ciała

Działanie/zdarzenia niepożądane	Nazwa	Liczba wizyt w terapii	Koszt wizyt w terapii (PLN)
Zwiększenie masy ciała	Wizyta u lekarza internisty	1	34,00

8. Koszty społeczne

Absenteizm

Na podstawie opublikowanych danych na Portalu Statystycznym ZUS [strona www ZUS] dotyczących absencji chorobowej pracowników z tytułu choroby własnej w 2018 r. określono, iż na jednostkę chorobową F20 (zgodnie z klasyfikacją ICD-10) – Schizofrenia przypadło 32 443 osób posiadających zaświadczenia lekarskie o łącznym czasie trwania 691 439 dni. Łącznie – w przeliczeniu na lata pracy – oznacza to w sumie 2 766 lat roboczych (przy roku

liczącym 250 dni roboczych). W 2018 r. PKB w Polsce wyniósł 2 115 672² mln PLN, co – wobec liczby pracujących wg BAEL na poziomie 16 020 tys. osób – oznacza PKB na 1 pracującego w wysokości 132 064 PLN rocznie. Iloczyn tej wartości przez liczbę utraconych lat pracy daje 365 257 960 PLN i taki koszt pośredni można byłoby przypisać absenteizmowi dla schizofrenii, gdyby praca była jedynym czynnikiem produkcji. Po zastosowaniu współczynnika korygującego na poziomie 0,65 [Raport E&Y], otrzymujemy ostateczny koszt pośredni absenteizmu w wysokości 237 417 670 PLN.

Należy nadmienić, że w większości przypadków schizofrenia dotyka osoby w wieku produkcyjnym. W publikacji *Kiejna 2011* przedstawiono średni wiek diagnozy równy 27 lat. Dlatego chorzy na schizofrenię mają znaczący wpływ na utratę produktywności w skali całej gospodarki kraju.

Ponadto oszacowane wartości nie dotyczą chorych samozatrudnionych bądź ubezpieczonych w Kasie Rolniczego Ubezpieczenia Zdrowotnego (KRUS).

Prezenteizm

Z uwagi na brak danych dotyczących liczby dni roboczych spędzonych przez chorych w pracy związanych ze zmniejszoną produktywnością niemożliwe jest określenie realnego kosztu pośredniego związanego z prezenteizmem. Chorzy w większości przypadków są niezdolni do pracy. Dlatego zjawisko prezenteizmu uważać można za bardzo mało prawdopodobne.

Opieka nieformalna

Pod tym pojęciem rozumiemy opiekę sprawowaną przez osoby z najbliższego grona chorego. Najczęściej jest to członek rodziny, który poświęca swój czas zajmując się osobą chorą by ta nie wyrządziła sobie krzywdy, gdyby na czas nieobecności domowników w miejscu zamieszkania chory był pozostawiony bez opieki. Koszt pośredni związany z opieką nieformalną generuje członek rodziny który swój czas poświęca na opiekę nad osobą chorą a nie na pracę. Niekiedy chory ma wpływ na złe samopoczucie psychiczne osoby opiekującej się, przez co możemy zaobserwować u tej osoby spadek wydajności w pracy lub wręcz rezygnację z wykonywanego zawodu.

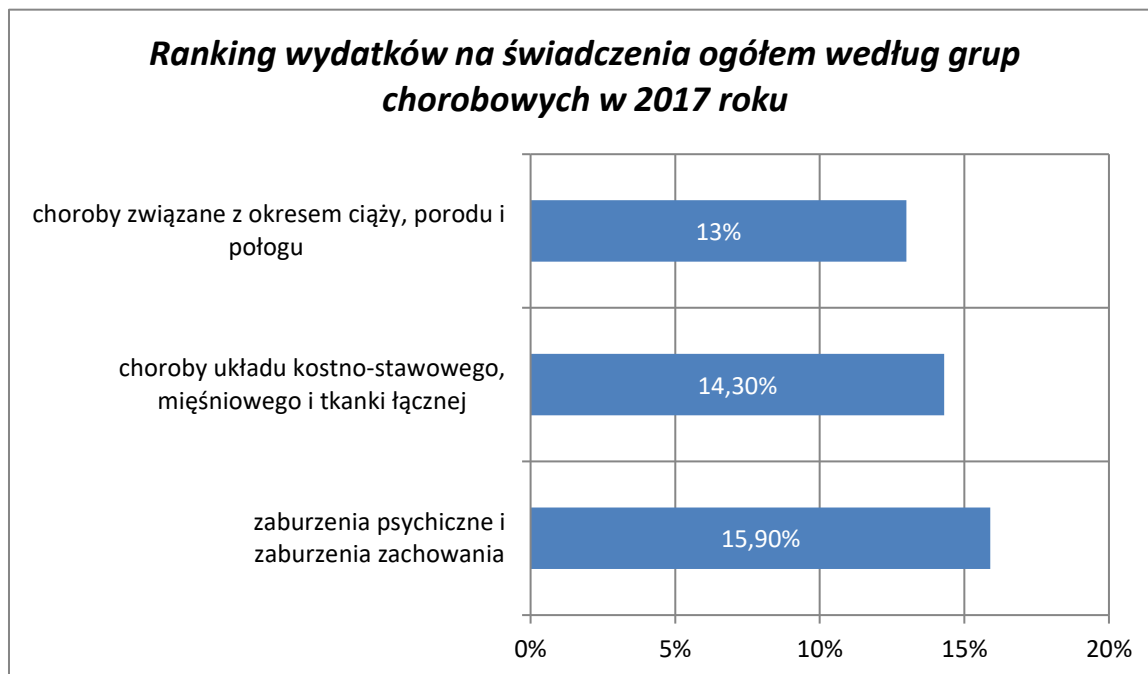
² Dane aktualne na dzień 19.06.2019

Ogólna liczba dni zwolnień z tytułu sprawowania opieki nad chorym w 2018 roku wynosiła 10 929 000. Znając procent ogólnej liczby zwolnień, jaki przypadał na chorych na schizofrenię można wyliczyć liczbę dni zwolnień w celu sprawowania opieki nad osobą chorą. Z danych statystycznych ZUS-u wynika, że ten odsetek to 0,28%. Przyjmując takie założenie i bazując na dostępnych danych z ZUS-u, w 2018 roku osoby poświęciły chorym na schizofrenię 31 009 dni opieki nieformalnej co daje 124 lata robocze. Przyjmując PKB na pracującego na poziomie 132 064 PLN rocznie oszacowano koszt wynikający z opieki nieformalnej po korekcie na poziomie 0,65 i wyniósł on 10 647 590 PLN.

W publikacji ZUS [Dane ZUS] określono wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy w 2017 r. W poniższej tabeli zaprezentowano ranking wydatków według grup chorobowych.

Tabela 28.

Ranking wydatków na świadczenia ogółem według grup chorobowych



Jak wynika z powyższej tabeli w 2017 roku ZUS poniósł procentowo najwyższe wydatki na świadczenia na rzecz zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Ponadto koszt terapii osoby chorej na schizofrenię musi być skorygowany o sposób postępowania chorego w trakcie terapii. Mimo wysokiej skuteczności klinicznej leków na schizofrenię w praktyce osoba cierpiąca na schizofrenię może odmówić współpracy lub pobrać lek i go nie zastosować.

Trwała lub okresowa niezdolność do pracy

W celu oszacowania wielkości kosztów pośrednich związanych z długotrwałą niezdolnością do pracy [Raport EY] z powodu schizofrenii trzeba uprzednio nadmienić, że schizofrenik w większości przypadków już nigdy nie będzie pracował lub wróci do pracy, ale nie będzie już odpowiedzialny za te same zadania co wcześniej. Schizofrenia powoduje zanik wcześniej nabytych umiejętności.

Na podstawie ogólnych danych z ZUS-u możliwe jest oszacowanie tej wielkości. W pierwszej kolejności należy ustalić udział w wydatkach związanych z niezdolnością do pracy wśród schizofreników. Jest on wysoki, na poziomie 3,2% wszystkich wydatków. Następnie należy sprawdzić wydatki na świadczenia związane z niezdolnością do pracy. Najnowsze dane pochodzą z 2017 roku i wynoszą 36 604,4 milionów PLN. Dzięki tym dwóm wielkościom

jesteśmy w stanie oszacować stratę produkcji i po korekcie na poziomie 0,65 będzie ona wynosiła 761,37 mln PLN.

Zgony

Według danych Eurostatu [strona www Eurostatu] na 2016 rok liczba chorych na zaburzenia psychiczne po odjęciu najliczniejszych grup, czyli zaburzeń których przyczyną było nadużywanie alkoholu, zaburzeń związanych z uzależnieniem od narkotyków i demencji, otrzymano listę zaburzeń z grupy F(F00-F99) która wyniosła 73 tys. zmarłych. Zgodnie z tą samą bazą danych obliczono, że w 2016 roku w Europie zmarło 5 439 000 ludzi. Czyli zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania, wśród których jest schizofrenia, stanowiły 1,34 % wszystkich zgonów.

Populacja chorych, na podstawie której wyliczamy liczbę zgonów jest bardzo rozległa. Obejmuje ona ponad 70 różnego typu zaburzeń i manii (od F-20 do F-99). Stąd niemożliwym jest dokładniejsze oszacowanie liczby zgonów chorych na schizofrenię.

Podsumowanie

Wysoki udział kosztów pośrednich w schizofrenii przekłada się na utrudnione możliwości funkcjonowania w społeczeństwie chorego i w większości przypadków późniejszy brak wytwarzania dochodu narodowego. Naturalny przebieg choroby nie tylko uniemożliwia choremu dalszą pracę, ale i ogranicza lub uniemożliwia wykorzystanie zdobytych uprzednio umiejętności.

Schizofrenia z każdym miesiącem konsekwentnie wyklucza ludzi w wieku produkcyjnym z życia zawodowego, upośledza ich funkcje poznawcze, uniemożliwia pełne funkcjonowanie w społeczeństwie.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[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]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 8.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych

³przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

11.1. Analiza wartości skrajnych

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 5%.

11.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

W przypadku dostępności danych źródłowych dotyczących niepewności (rozrzutu) wykorzystywanych parametrów uwzględniono odnalezione dane. Dla danych, dla których takich źródeł nie udało się określić, przyjęto podejście zgodne z modelem globalnym, tj. jako miarę rozrzutu przyjęto błąd standardowy (SE) wynoszący 10% przyjętego parametru.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej 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]	

Wartości przyjmowane przez większość parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta lub Gamma. Parametrami tych rozkładów w niniejszej analizie są średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz błąd standardowy. W przypadku danych związanych z prawdopodobieństwami oraz użytecznościami (tj. osiągnięciem wartości z ograniczonego przedziału np. 0 do 1) wybrano rozkład Beta, natomiast w przypadku zasobów rozkład Gamma.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

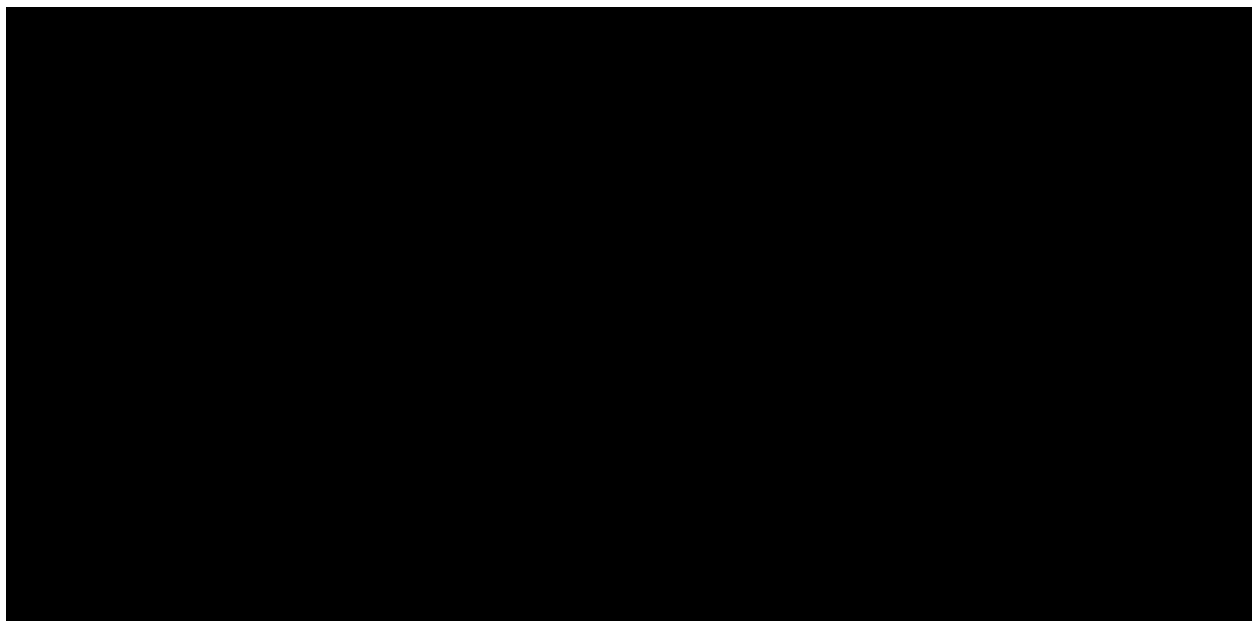
Tabela 43.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

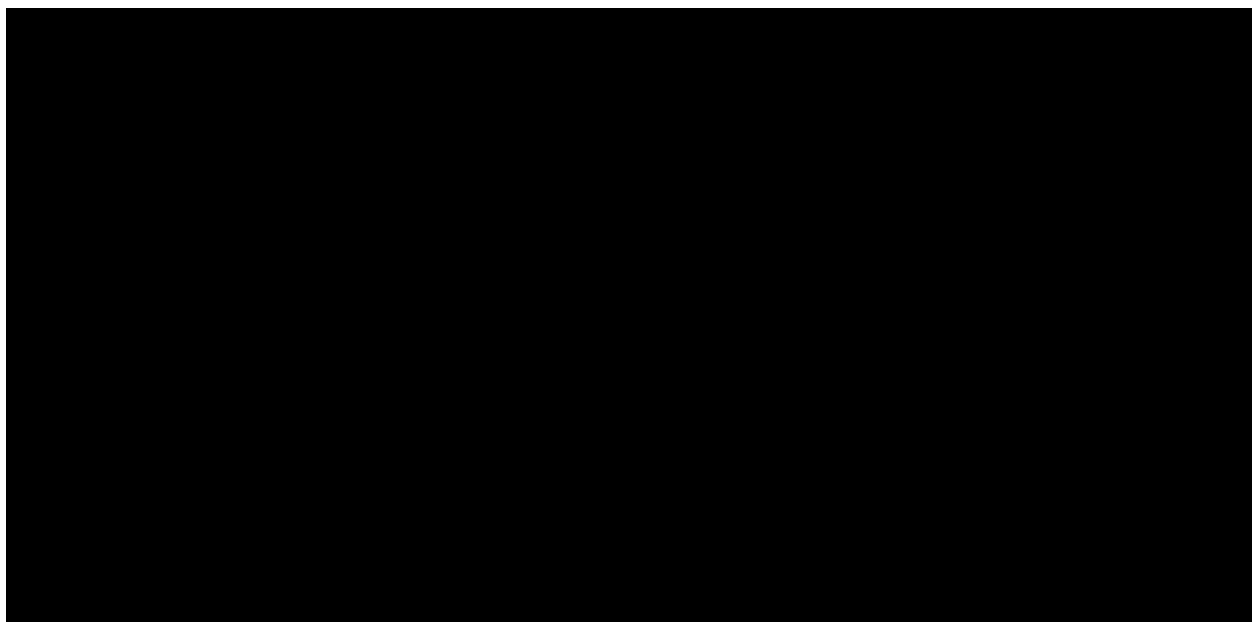
Rysunek 2.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]



Rysunek 3.

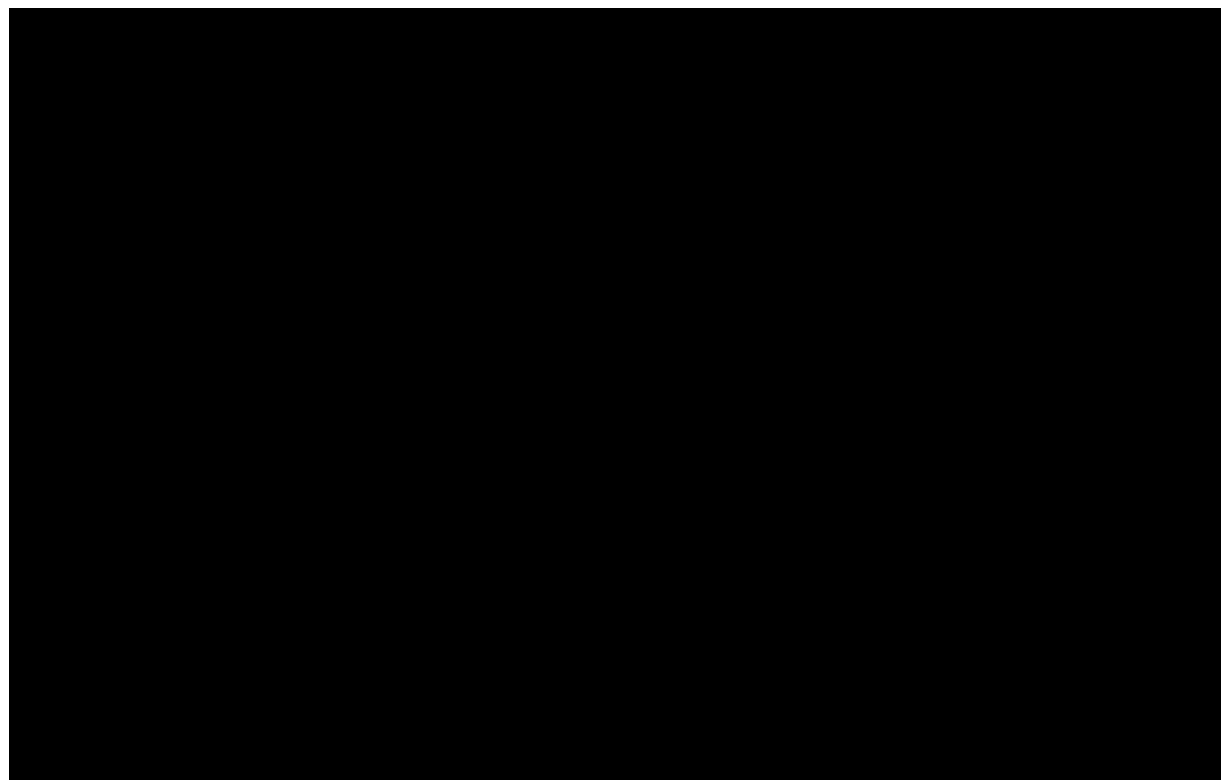
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]



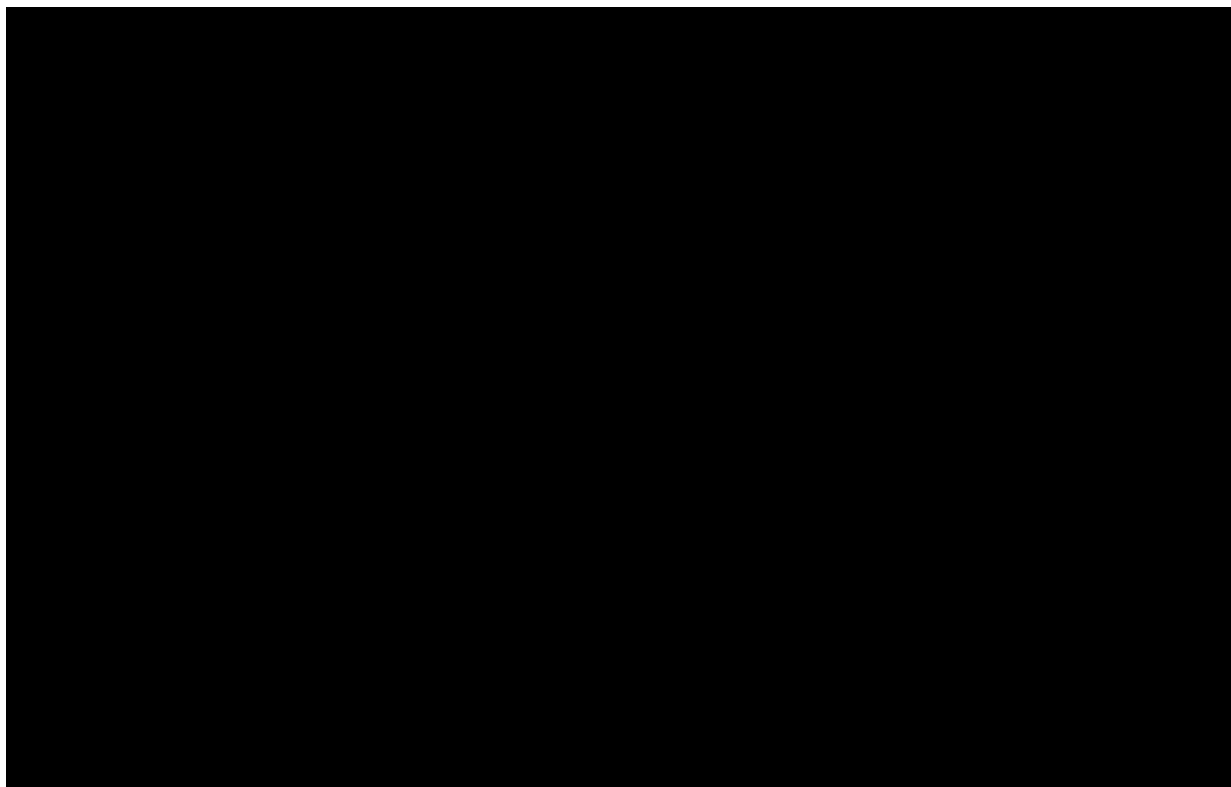
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]



Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora [REDACTED]



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora [REDACTED]



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- [Redacted]
- [Redacted]

W ramach walidacji powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 4 analizy ekonomiczne *Németh 2017b*, *Németh 2018a*, *Németh 2018b*, *Németh 2019*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki oraz omówienie odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wykonano oszacowanie rozkładu populacji chorych według stopnia zaawansowania choroby (chorych wchodzących do modelu) oraz wielkości zasobów zużywanych w ramach hospitalizacji na podstawie przeprowadzonego badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego].

W przeprowadzonym badaniu epidemiologiczno-społecznym zebrano dane dotyczące występowania szeregu objawów choroby wraz z ich nasileniem [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019]. Aktualny stopień nasilenia w trakcie przeprowadzania ankiety określony był z wykorzystaniem 6-stopniowej skali punktowej (gdzie

1 to bardzo małe nasilenie, a 6 to ciężkie nasilenie). Dla wszystkich chorych zbadanych z wykorzystaniem kwestionariusza przeskalowano nasilenie objawów na 7-stopniową skalę (gdzie 1 oznacza brak objawu). Wyróżnienie objawów z tak przyporządkowanym nasileniem pozwala na przyrównanie ich, z pewnymi ograniczeniami, do objawów w skali PANSS.

W celu walidacji danych jednostkowych zastosowanych w modelu z danymi charakteryzującymi populację polskich chorych, objawom w skali PANSS przypisano objawy określone w badaniu epidemiologicznym. Przyporządkowanie zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Objawy w skali PANSS przyporządkowane do domen określających stany w modelu, wraz z przypisanymi objawami z badania epidemiologicznego

Objawy według skali PANSS		NEG	COG	POS	Zmienna uwzględniona w bazie danych	Nazwa objawu na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego
G5	Mannerisms and posturing		x		B6a_16	Manieryzmy i dziwny wygląd
G7	Motor retardation	x			B6a_27	Spowolnienie ruchowe
G9	Unusual thought content			x	B6a_20	Niezwykłe treści myśli
G10	Disorientation		x		B6a_12	Dezorientacja
G11	Poor attention		x		B6a_33	Zaburzenia uwagi
G12	Lack of judgment and insight		x		B6a_7	Brak oceny i wglądu
G13	Disturbance of volition		x		B6a_35	Zaburzenie woli
G15	Preoccupation		x		B6a_32	Zaabsorbowanie własnymi myślami
G16	Active social avoidance	x			B6a_1	Aspoleczność
P1	Delusions			x	B6a_29	Urojenia
P2	Conceptual disorganization		x		B6a_14	Formalne zaburzenia myślenia
P3	Hallucinatory behavior			x	B6a_21	Omamy
P5	Grandiosity			x	B6a_24	Postawa wielkościowa
P6	Suspiciousness/persecution			x	B6a_25	Przekonanie o prześladowaniu /podejrzliwość
N1	Blunted affect	x			B6a_3	Błady afekt
N2	Emotional withdrawal	x			B6a_31	Wycofanie emocjonalne

Objawy według skali PANSS		NEG	COG	POS	Zmienna uwzględniona w bazie danych	Nazwa objawu na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego
N3	Poor rapport	X			B6a_26	Słaby kontakt z otoczeniem
N4	Passive/apathetic social withdrawal	x			B6a_26	Brak potrzeby relacji społecznych
N5	Difficulty in abstract thinking		x		B6a_34	Zaburzenia myślenia abstrakcyjnego
N6	Lack of spontaneity & flow of conversation	x			B6a_9	Brak spontaniczności i płynności w rozmowie
N7	Stereotyped thinking		x		B6a_17	Myślenie stereotypowe

x – oznacza przyporządkowanie danego objawu do domeny

Po przyporządkowaniu objawów, dla każdego chorego z badania epidemiologiczno-społecznego punkty nasilenia objawów zostały znormalizowane, a następnie zsumowane w ramach analizowanych domen, zgodnie z metodyką przedstawioną w publikacji *Mohr 2004*. Zsumowane wartości dla wybranych domen przekonwertowano na stany, zgodnie z punktacją uwzględnioną w modelu (Tabela 1.) przedstawioną w publikacjach [*Lenert 2004*, *Lenert 2005*, *Németh 2017b*, *Németh 2019*].

Opisane przeskalowanie wraz z wykorzystaniem wag przypisanym pacjentom (projekcje na poziom ogólnopolski) pozwoliło na określenie rozkładu chorych na stany w modelu. W poniższej tabeli przedstawiono rozkład chorych określony na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego dla wnioskowanej populacji - u chorych z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Dodatkowo zaprezentowano także rozkład całej przebadanej w ramach badania populacji – chorych z utrzymującymi się przeważającymi objawami negatywnymi.

Tabela 46.
Rozkład chorych na stany w modelu dla dwóch rozpatrywanych populacji

Stan Mohr-Lenert	Populacja docelowa	Populacja z przeważającymi objawami negatywnymi
Stan 1	0%	11%
Stan 2	2%	19%
Stan 3	0%	0%

Stan Mohr-Lenert	Populacja docelowa	Populacja z przeważającymi objawami negatywnymi
Stan 4	20%	21%
Stan 5	2%	13%
Stan 6	77%	35%
Stan 7	0%	0%
Stan 8	0%	0%

W analizie podstawowej modelu ekonomicznego uwzględniono rozkład chorych, zgodny z przyporządkowaniem stopnia zaawansowania chorych w modelu dla grupy z przeważającymi objawami negatywnymi obejmujący stany 4 i 6, z proporcjonalnym rozkładem stanów (po 50%). Taki rozkład odpowiadał także charakterystyce chorych z badania klinicznego. Można zauważyć, że oszacowanie na podstawie badania epidemiologicznego prezentuje podobny trend większościowego rozkładu chorych na stany 4 i 6.

W związku z powyższym, w analizie wrażliwości testowano zarówno graniczne wartości obsady wyróżnionych stanów, jak również rozkład chorych określony na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego dla wnioskowanej populacji chorych.

W badaniu epidemiologiczno-społecznym zebrano także dane dotyczące częstości hospitalizacji oraz czasu trwania ostatniej hospitalizacji. Wykorzystując te dane, wraz z przyporządkowanymi stanami zaawansowania choroby (stanami Mohr-Lenert uwzględnionymi w modelu) określono zasoby (liczbę dni) hospitalizacji przypadające na 90 dni (w odniesieniu do zasobów wykorzystanych w modelu, określonych na podstawie badania kohorty EuroSC – *Millier 2017*). W celu określenia zasobu przypadającego na konkretny stan wykorzystano średnią ważoną czasu trwania hospitalizacji (średnia ważona projekcjami na poziom ogólnopolski). Na podstawie oszacowanej średniej ważonej częstotliwości hospitalizacji (hospitalizacja występująca średnio raz na 3,4 roku dla populacji docelowej oraz raz na 2,2 roku w przypadku całej przebadanej populacji) oraz średniego czasu jej trwania, oszacowano liczbę dni hospitalizacji przypadającą na 90 dni. Otrzymane wartości zestawiono w poniższej tabeli, wraz z uwzględnionymi wartościami w analizie podstawowej modelu – szacunków na podstawie badania kohorty EuroSC.

Tabela 47.

Dane związane z hospitalizacją rozdzieloną na stany w modelu (na 90 dni)

Stan Mohr-Lenert	Populacja docelowa	Populacja z przeważającymi objawami negatywnymi	Wartości wykorzystane w modelu – na podstawie kohorty EuroSC	Wartości wykorzystane w analizie wrażliwości
Stan 1	b/d	0,26	2,15	0,26
Stan 2	b/d	1,22	3,74	1,22
Stan 3	b/d	b/d	5,13	1,67
Stan 4	1,36	1,41	6,69	1,41
Stan 5	b/d	0,54	3,05	0,54
Stan 6	2,56	1,80	3,32	1,80
Stan 7	b/d	b/d	3,83	2,08
Stan 8	b/d	b/d	9,09	4,28

W ramach uwzględnionych w analizie podstawowej zasobów można zauważyć, że nie ma jednoznacznie określonego trendu wzrostowego zużycia zasobów w zależności od przyporządkowanego stanu w modelu, a wpływ na wykorzystanie określonych zasobów ma także charakter objawów chorego (Tabela 24). W zużyciu zasobów widoczny jest jednak wysoki udział hospitalizacji oraz dni pobytu na oddziałach dziennych w porównaniu z innymi pozycjami. W związku z wysoką wyceną tychże zasobów, można spodziewać się, że będą one głównym motorem napędowym kosztów, a znaczne ograniczenie objawów choroby (przejście do stanu 1) może łączyć się z dużymi oszczędnościami.

Oszacowane wartości na podstawie badania polskiej populacji są niższe niż wykorzystane w modelu. Różnice mogą jednak wynikać z profilu analizowanej populacji oraz warunków i struktury leczenia w innych krajach. Zauważalny jest jednak zbliżony trend, w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz przeważających u chorego objawów. Można więc wnioskować, że wskazana w powyższym akapicie kwestia oszczędności związana z ograniczeniem objawów choroby przełożonym na hospitalizację może mieć odzwierciedlenie także w polskiej praktyce klinicznej.

Oszacowane wartości hospitalizacji wykorzystano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Brakujące dane uzupełniono opierając się na proporcjach pomiędzy danymi wykorzystanymi w modelu.

14. Ograniczenia i założenia

W toku prac nad analizą ekonomiczną przyjęto wskazane poniżej założenia i ograniczenia.

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (5-letni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Parametry kliniczne (wiek, rozkład płci) dla chorych przyjęto na podstawie badania *Németh 2017a* ze względu na potencjalny wpływ tych parametrów na skuteczność leczenia. W analizie wrażliwości przetestowano jednak parametry na podstawie przeprowadzonego w Polsce badania epidemiologiczno-społecznego [Wróbel 2019].

W modelu przyjęto, że pierwsze 6 cykli będzie miało długość 7 dni (cykle tygodniowe), a kolejne cykle, będą cyklami, których długość będzie wynosi 84 dni (ok. 3 miesiące). Rozdział długości cyklu przyjęto ze względu na właściwości farmakokinetyczne kariprazyny oraz uwzględnione w badaniu klinicznym okresy oceny skuteczności leczenia.

W celu oceny skuteczności leczenia wykorzystano macierze prawdopodobieństw zawarte w publikacjach *Németh 2017b* oraz *Németh 2019*, które bazowały na badaniu klinicznym *RGH-188-405* (ocenie w skali PANSS) oraz opiniach ekspertów zajmujących się leczeniem schizofrenii (wykorzystując metodykę ekstrapolacji subiektywnych opinii na prawdopodobieństwa przedstawioną w publikacji *Elfadaly 2016*). Uwzględnienie opinii eksperckich w tworzeniu macierzy prawdopodobieństw było konieczne ze względu na brak obsady wszystkich stanów w modelu (na podstawie badania klinicznego) może łączyć się jednak z pewnymi ograniczeniami. W analizie wrażliwości przetestowano prawdopodobieństwa określone jedynie na podstawie badania klinicznego.

Dodatkowo w niniejszej analizie zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto, że po leczeniu technologią wnioskowaną lub komparatorem, możliwa będzie zmiana leczenia (*switching*). Prawdopodobieństwa zmiany leczenia zostały określone na podstawie publikacji *Lieberman 2005* przedstawiającej odsetki dyskontynuacji dla terapii rysperydonem. Przyjęto także, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu po zmianie leczenia, będą takie same jak dla rysperydonu (zakładając tym samym, że wszystkie leki stosowane po zmianie leczenia mają taką samą skuteczność). W modelu uwzględniono także występowanie

działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z badania klinicznego *RGH-188-005* (przedstawione w publikacji *Németh 2019*). W przypadku częstości działań/zdarzeń niepożądanych po zmianie leczenia przyjęto analogiczne założenie dotyczące zbliżonego profilu bezpieczeństwa dla wszystkich leków po zmianie leczenia, wykorzystując jednak przy tym proporcje częstości dla rysperydonu z badania klinicznego, oraz wskaźniki przedstawione w publikacji *Glick 2006*.

Zgodnie z założeniami globalnego modelu ekonomicznego przyjęto zestaw użyteczności określający jakość życia dla uwzględnionych w modelu stanów Mohr-Lenert na podstawie publikacji *Lenert 2004*. W przypadku obniżenia jakości życia uwzględniono dane z dwóch publikacji, wykorzystujące metodyki – SG oraz EQ-5D (*Lenert 2004* oraz *Millier 2014*). Wykorzystany w analizie podstawowej zestaw użyteczności obejmuje zważone wartości dla populacji amerykańskiej. Jest to pewnym ograniczeniem w przypadku analizy na wnioskowanej populacji w Polsce, dlatego też wariant z niezważonym zestawem użyteczności został przetestowany w analizie wrażliwości.

Ze względu na brak wiarygodnych, szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów dla chorych we wnioskowanym wskazaniu w Polsce założono, że zużycie będzie zgodne z przyjętymi w modelu globalnym wartościami z badania kohorty *EuroSC* [Millier 2017].

Wycena świadczeń dla kosztów porad, opieki ambulatoryjnej, pobytu w oddziale dziennym oraz hospitalizacji została przyjęta na podstawie odpowiednich zarządzeń – *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień* oraz *Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego* a także kosztu punktów określonych przy pomocy *Informatora o umowach NFZ*.

Dawkowanie dla ramienia interwencji oraz komparatora zostało określone na podstawie badania klinicznego *Németh 2017a* oraz charakterystyk produktów leczniczych, przyjmując stopniowe dawkowanie substancji. Założono także, że po określonym czasie chorzy będą przyjmowali jedną z dawek fazy kontynuacji (*target dose* lub dawkę zmodyfikowaną) – 3 mg, 4,5 mg lub 6 mg. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3 [REDACTED]

Stosowane w analizie substancje czynne (po zmianie leczenia oraz w przypadku leczenia dodatkowego) zostały przyjęte na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019], a ich koszty zostały określone na podstawie obowiązującego *Obwieszczenia MZ*, dawkowania określonego przez *WHO*, a także danych refundacyjnych NFZ.

Dodatkowo założono także, że leki w niniejszej analizie będą stosowane przy uwzględnieniu parametru *compliance* – mówiącego o stosowaniu się chorego do przepisanej terapii. W ramieniu wnioskowanej technologii oraz komparatora uwzględniono wartość parametru na podstawie badania *Németh 2017a*, a leki stosowane po zmianie leczenia z wartością *compliance* oszacowaną na podstawie przeprowadzonego badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego].

Założono, że koszty podania leków uwzględnione będą jedynie dla leków po zmianie leczenia (*switching*). Przyjęto, iż koszty podania będą różnić się w zależności od analizowanego ramienia (ze względu na nieuwzględnienie w ramach leczenia po terapii RYS ponownej terapii z wykorzystaniem rysperydonu). Ważony odsetek podań leków został określony na podstawie odsetka stosowanych wstrzyknień (oszacowanych z wykorzystaniem danych refundacyjnych) oraz wag określających częstość stosowania leków na podstawie badania epidemiologiczno-społecznego [Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego, Wróbel 2019]. Wycena kosztu podania nastąpiła zgodnie z *Zarządzeniem opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień*.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania KAR względem RYS w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi

objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz danych literaturowych *Németh 2017b* oraz *Németh 2019* określających miarę efektów zdrowotnych na podstawie badania *RGH-188-005* oraz opinii ekspertów. Zasoby w modelu uwzględniono na podstawie badań kohorty chorych EuroSC przedstawionych w publikacji *Millier 2017*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, danych refundacyjnych NFZ*, oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Finansowanie KAR u chorych we wnioskowanej populacji przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Reagila® oraz brak alternatywnego, skutecznego leczenia, finansowanie kariprazyny z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono 4 publikacje: *Németh 2017b* oraz *Németh 2019* oraz dwa abstrakty konferencyjne do posteru *Németh 2018a* oraz *Németh 2018b* dotyczące wykonanych analiz ekonomicznych wśród chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi.

Wszystkie z odnalezionych analiz bazowały na tym samym modelu globalnym. Publikacja *Németh 2017b* skupia się tylko na analizie jakości życia, opisując uzysk QALY dla porównywanych komparatorów kariprazyny i rysperydonu w rocznym horyzoncie czasowym. Zgodnie z wynikami analizy, chorzy w trakcie rocznej terapii KAR uzyskali 0,758 QALY, a w trakcie leczenia RYS 0,729 QALY, gdy niemożliwa była zmiana leczenia, a gdy umożliwiono zmianę leczenia odpowiednio dla KAR – 0,754 QALY oraz dla RYS - 0,729 QALY. Inkrementalnie daje to uzysk 0,029 QALY na chorego w porównaniu KAR vs RYS oraz odpowiednio 0,025 QALY na chorego, gdy dozwolona była zmiana terapii.

Abstrakt konferencyjny *Németh 2018a* opisuje wyniki analizy kosztów użyteczności porównania KAR vs RYS dla pacjentów w Szwecji i Danii. Przy uwzględnieniu kosztów leczenia w tych krajach oraz uwzględnieniu 2-letniego horyzontu analizy, autorzy określili, że uzysk QALY będzie wynosił 1,45 dla terapii KAR oraz 1,40 dla terapii RYS. Dodatkowo autorzy zaznaczyli, że pomimo wyższego kosztu samej interwencji w porównaniu z komparatorem, wykazano niższe łączne koszty po stronie KAR (głównie ze względu na oszczędności kosztów hospitalizacji), wpływając na wynik analizy ICUR – powodując, że terapia kariprazyną jest w oszacowaniach dla dwóch rozważanych krajów terapią dominującą.

W przypadku abstraktu konferencyjnego *Németh 2018b* autorzy określili wyniki analizy kosztów-użyteczności porównania KAR vs RYS u chorych z Węgier i Słowacji, wykorzystując 5-letni horyzont czasowy analizy. W trakcie przyjęcia abstraktu do publikacji, zgodnie z tym co zamieścili autorzy, dostępne całościowo były jedynie węgierskie koszty. W związku z tym w abstrakcie zawarto uzysk QALY dla chorego z Węgier – 3,51 dla terapii KAR oraz 3,42 dla terapii RYS oraz współczynnik ICER – 22 685 EUR/QALY (98 248,74 PLN/QALY), natomiast uzysk QALY dla chorego ze Słowacji – 3,46 dla KAR oraz 3,37 dla RYS.

Dруга publikacja – *Németh 2019* skupia się na kompletnej analizie kosztów-użyteczności. Bazując na tym samym modelu, autorzy wykorzystują jednak w analizie podstawowej krótszy, 2-letni horyzont czasowy. W porównaniu z parametrami uwzględnionymi we wspomnianym artykule, różnice dotyczące modelowania obejmują rozbieżność dawki ze względu na cykl w modelu. W niniejszej analizie uwzględniono okresy modyfikacji dawek, a nie uśrednione dawki i koszt substancji, jak w opisywanym w literaturze modelowaniu. Dodatkowo wprowadzono parametr *compliance*, uwzględniono stosowanie leków (po zmianie leczenia – *switching* oraz leczenie dodatkowe) zgodnych z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, a także zużycie zasobów związanych z działaniami/zdarzeniami niepożądanymi zgodnie z literaturą dotyczącą praktyki klinicznej w Polsce. W publikacji *Németh 2019* autorzy opisują także wykorzystanie danych związanych ze śmiertelnością w węgierskiej populacji generalnej skorygowaną o współczynnik ryzyka określony na podstawie badania *Bitter 2017* opisującego śmiertelność i wpływ chorób współtowarzyszących na przyczyny zgonów u chorych na schizofrenię w populacji węgierskich chorych. W niniejszej analizie, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących śmiertelności polskich chorych na schizofrenię, a także dowodów potwierdzających wpływ zaawansowania choroby na śmiertelność chorych oraz uwzględnienie krótkiego horyzontu czasowego, zdecydowano się uwzględnić jedynie śmiertelność polskiej populacji generalnej. Niezmienione w stosunku do modelu globalnego pozostały prawdopodobieństwa przejść w modelu, związane ze skutecznością leczenia, zmianami leczenia (*switching*) oraz występowania działań/zdarzeń niepożądanych, użyteczności, a także źródło zasobów zużywanych w trakcie przebiegu choroby.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji *Németh 2019* w ramach przeprowadzonej przez autorów analizy podstawowej koszty dla terapii kariprazyny w 2-letnim horyzoncie czasowym wyniosły 3 340 EUR (14 465,54 PLN⁴) oraz dla terapii rysperydonem 1 896 EUR (8 211,58 PLN), inkrementalny koszt wyniósł natomiast 1 444 EUR (6 253,96 PLN) a uzysk QALY odpowiednio 1,45 dla terapii KAR, 1,40 dla terapii RYS oraz inkrementalnie 0,05. Współczynnik ICUR dla analizy podstawowej wspomnianej publikacji wyniósł 28 897 EUR (128 331,56 PLN). Dodatkowo w analizie uwzględniono kilka scenariuszy, których wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴Wszystkie koszty na podstawie publikacji *Németh 2019* zostały przeliczone biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 08.10.2019 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,3310 PLN

Biorąc pod uwagę pozostałe opisane powyżej analizy ekonomiczne i postery można wnioskować, że drobne różnice w oszacowaniach wyników mogą z adaptacji modelu do analizowanego kraju oraz implementacji kosztów związanych z obowiązującą w analizowanej populacji praktyką kliniczną.

Tabela 48.
Wyniki wybranych scenariuszy z odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja (scenariusz)	Koszt inkrementalny		Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności	
	EUR	PLN		EUR/QALY	PLN/QALY
<i>Németh 2017b (base case)</i>	n/d	n/d	0,029	n/d	n/d
<i>Németh 2018a</i>	<0	n/d	0,05	KAR terapią dominującą	n/d
<i>Németh 2018b (Węgry)</i>	n/d	n/d	0,09	22 685	98 248,74
<i>Németh 2018b (Słowacja)</i>	n/d	n/d	0,09	n/d	n/d
<i>Németh 2019 (base case)</i>	1 444	6 412,80	0,05	28 897	128 331,58
<i>Németh 2019 (horyzont czasowy 5 lat)</i>	2 068	9 183,99	0,09	23 032	102 285,11
<i>Németh 2019 (horyzont czasowy 10 lat)</i>	2 227	9 890,11	0,10	22 119	98 230,48
<i>Németh 2019 (bez zmiany terapii - switching)</i>	2 119	9 410,48	0,07	31 173	138 439,29
<i>Németh 2019 (komparator olanzapina)</i>	1 404	6 235,16	0,05	29 117	129 308,60
<i>Németh 2019 (śmiertelność dla populacji generalnej)</i>	1 447	6 426,13	0,05	28 881	128 260,52

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy ze schizofrenią z objawami negatywnymi;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR SF6D OR SF-6D	45 983
#2	Schizophrenia OR Schizophrenias OR "Schizophrenic Disorder" OR "Schizophrenic Disorders" OR "Dementia Praecox" OR "Dementia Praecox"	139 911
#3	"negative schizophrenic syndrome" OR "negative symptom schizophrenia" OR "negative symptoms" OR "negative syndrome"	11 559
#4	#1 AND #2 AND #3	95

Data ostatniego wyszukiwania: 08.10 2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

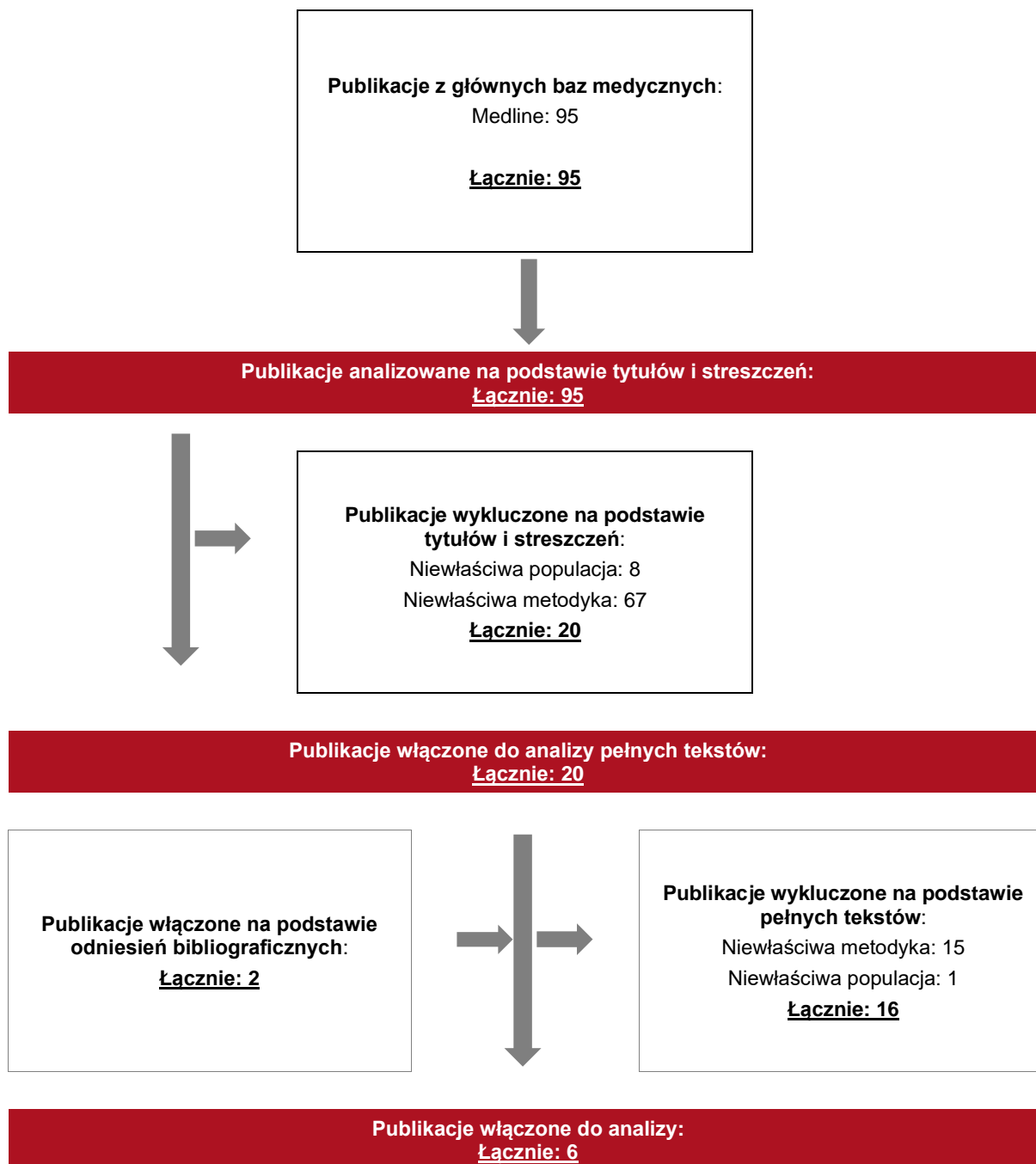
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 95 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 95 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 20 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Lenert 2004*, *Lenert 2005*, *Siani 2015*, *Domenech 2018*, *Abdin 2018* oraz *Franklin 2019*.

W publikacji *Lenert 2004* autorzy opisali użyteczności stanów zdrowia oraz obniżenie użyteczności na skutek występowania działań niepożądanych określone z wykorzystaniem metodyki standard gamble (SG) oraz VAS chorych na schizofrenię. W celu oceny jakości życia przygotowali internetową ankietę wraz z materiałami wideo, przybliżającymi zachowania chorych na schizofrenię. Ankiety były przygotowane komplementarnie do utworzonych w modelu globalnym stanów. W ramach ankiety przebadano 620 zróżnicowanych etnicznie, geograficznie i wiekowo ochotników z USA. Wykorzystując specjalny program do korekty otrzymanych danych, a także wykorzystując korektę wag (w celu odpowiedniego oddania profilu demograficznego USA) autorzy otrzymali rozkład użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu. Uwzględnione w niniejszej analizie wartości przedstawiono w rozdziale 6.5.

W publikacji *Lenert 2005* zawarto poprawkę punktów określających granicę stanów wykorzystanych w trakcie tworzenia modelu (oraz uwzględnionych przy określaniu jakości życia).

W publikacji *Siani 2015* opisano funkcję mapowania, która pozwala oszacować jakość życia u chorych na schizofrenię na podstawie dostępnych danych klinicznych oraz socjo-demograficznych. Autorzy wykorzystali dane dla kohorty *EuroSC* z 2-letniego badania wielośrodkowego (z Francji, Niemiec oraz Wielkiej Brytanii) obejmującego 1 208 chorych. Wartości jakości życia zostały określone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W publikacji zaproponowano równanie liniowe określające zależność pomiędzy punktami w skali PANSS, CDSS, GAF (ang. *Global Assessment of Functioning*, Skala ogólnej oceny funkcjonowania BAS (ang. *Barnes Akathisia Scale*, Skala oceny Barnesesa) a wiekiem, płcią, krajem oraz stosowanymi lekami antypsychotycznymi.

W publikacji *Domenech 2018* autorzy również opracowali zależności (model regresji liniowej) pomiędzy wartościami jakości życia określonej różną metodyką - EQ-5D, SF-36 (ang. *Short Form-36*), czy SQLS (ang. *Schizophrenia Quality of Life Scale*, formularz oceny jakości życia w schizofrenii) w zależności od wieku, odsetka płci, stanu zdrowia, wykorzystywanych leków, hospitalizacji oraz oceny stanu zaawansowania choroby określonej z wykorzystaniem skali PANSS. Przy tworzeniu modelu opisywanego w publikacji wykorzystano dane z wielośrodkowego, obserwacyjnego badania *Pattern Study*, w tym pomiary dla 1 345 chorych na początku badania oraz 1 196 chorych po 12 miesiącach.

W publikacji *Abdin 2018* autorzy opisują przekrojowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu określenia jakości życia określonej metodyką EQ-5D oraz SF-6D wśród 239 chorych na schizofrenię ze szpitala w Singapurze. Średni wiek chorych wynosił 39,7 zaś średnia wartość jakości życia dla całej grupy chorych określona kwestionariuszem EQ-5D 0,81. Autorzy zebrali także dane socjologiczno-demograficzne chorych oraz stopień zaawansowania ich objawów (określony w skali PANSS) w celu wyznaczenia zależności pomiędzy zebranymi danymi a jakością życia chorych. W publikacji rozpatrywano kilka modeli, ostatecznie autorzy zaproponowali zależność:

$$\text{EQ-5D-5L} = 1,3103 - 0,0044 \times \text{wartość w podskali objawów pozytywnych} + 0,0025 \times \text{wartość w podskali objawów negatywnych} - 0,0146 \times \text{wartość w podskali ogólnej psychopatologii} - 0,0029 \times \text{wiek} + 0,0149 \times \text{odsetek kobiet}$$

W publikacji *Franklin 2019* autorzy opisują wielośrodkowe, przekrojowe, nieinterwencyjne badanie wykonane w celu określenia przydatności różnych kwestionariuszy oceny jakości życia wśród dorosłych chorych na schizofrenię z Wielkiej Brytanii. W badaniu wykorzystano

dane 297 chorych, pomiary kwestionariuszem EQ-5D a także SF-6D, oraz kwestionariusze oceny klinicznej (w tym skali PANSS). Dla scharakteryzowanych chorych określono wartość EQ-5D 0,69 wraz z wynikami w skali PANSS (w podskali objawów pozytywnych – średnia 15,69 pkt., w podskali objawów negatywnych 17,19 pkt. oraz w podskali oceny psychopatologicznej średnio 32,54).

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi;
- **interwencja:** kariprazyna;
- **komparatory:** rysperydon;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 077 490	89 083
#2	Cariprazine OR reagila OR Vraylar OR mp214 OR "mp 214" OR "mp-214" OR rgh188 OR "rgh 188" OR "rgh-188"	236	151
#3	#1 AND #2	12	10

Data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2019

Dodatkowo przeszukano zasoby Google Scholar. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano zapytania: „*cariprazine cost-effectiveness cost-utility*” z wyłączeniem wyszukiwania patentów i cytowań. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

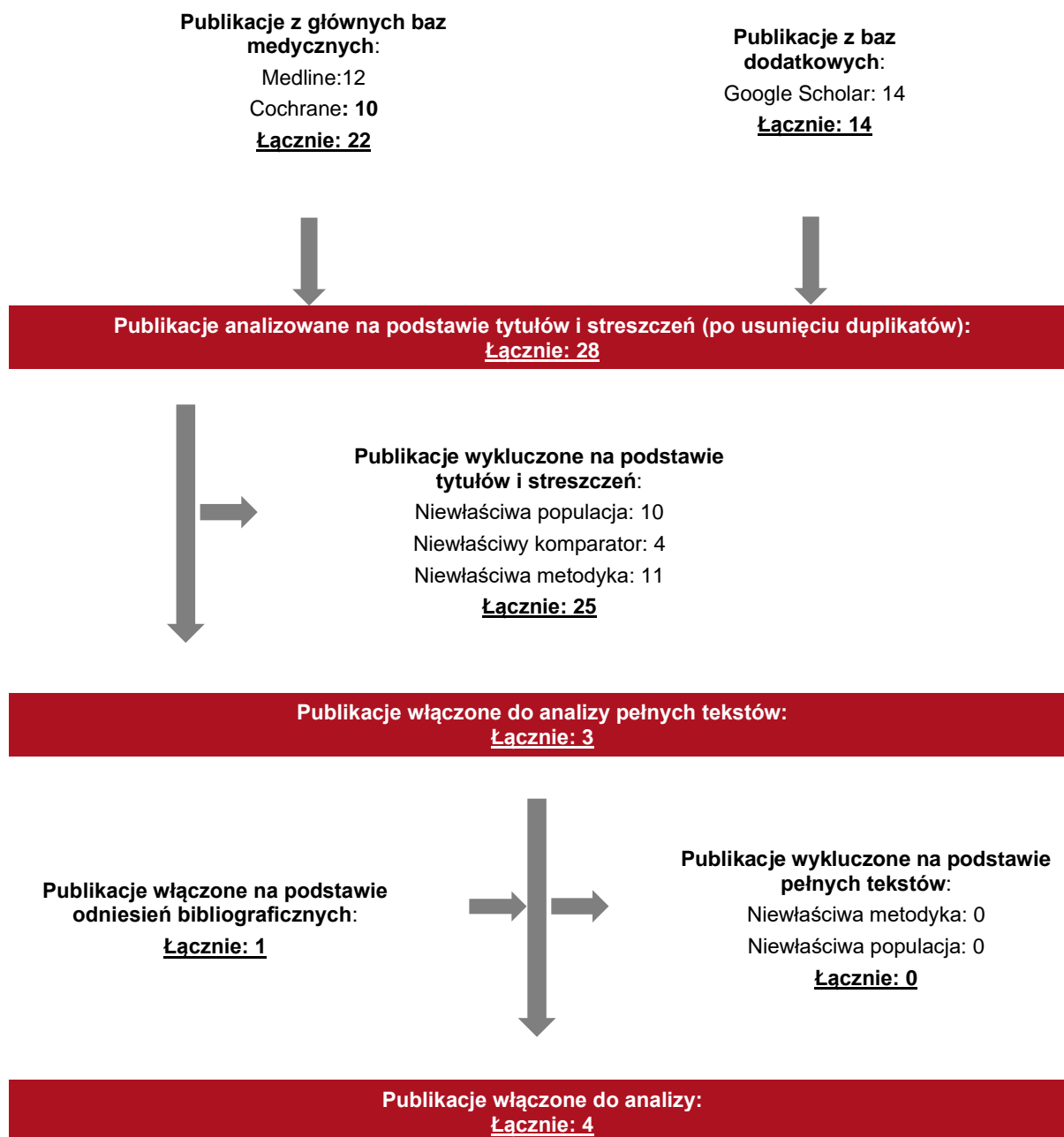
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 36 rekordów w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 12 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 10 publikacji;
- Przez Google Scholar odnaleziono 14 publikacji.

Po usunięciu duplikatów, włączono 28 publikacji, natomiast po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono *Németh 2017b*, *Németh 2018a*, *Németh 2018b* oraz *Németh 2019*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 4 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania kariprazyny w porównaniu z rysperydonem w leczeniu pacjentów ze schizofrenią z objawami negatywnymi.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Reagila® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Reagila® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Reagila® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją kariprazyny może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Reagila® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Stany wykorzystane w modelu wraz z punktacją charakteryzującą określone domeny.....	23
Tabela 2. Macierz prawdopodobieństw przejść dla kariprazyny dla cykli 1-6	25
Tabela 3. Macierz prawdopodobieństw przejść dla kariprazyny dla cykli powyżej 6.	26
Tabela 4. Macierz prawdopodobieństw przejść dla rysperydonu dla cykli 1-6.....	26
Tabela 5. Macierz prawdopodobieństw przejść dla rysperydonu dla cykli powyżej 6.	26
Tabela 6. Dane dotyczące dyskontynuacji terapii rysperydonem, na podstawie publikacji <i>Lieberman 2005</i>	28
Tabela 7. Uwzględnione w niniejszej analizie działania/zdarzenia niepożądane wraz z częstością występowania.....	29
Tabela 8. Użyteczności uwzględnione w niniejszym modelowaniu	31
Tabela 9. Obniżenie użyteczności dla wyróżnionych działań/zdarzeń niepożądanych.....	31
Tabela 10. Uwzględniona średnia wycena punktowa świadczeń	35
Tabela 11. Dane uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie danych z badania klinicznego <i>RGH-188-005</i> [Dane CSR] dla 230 chorych w ramieniu KAR oraz 230 chorych w ramieniu RYS	36
Tabela 12. Ceny prezentacji leku Reagila® uwzględnione w analizie (PLN).....	38
Tabela 13. Koszt KAR w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	39
Tabela 14. Koszt RYS w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	39
Tabela 15. Dawkowanie substancji stosowanych po zmianie leczenia I linii	40
Tabela 16. Wagi leków uwzględnionych po zmianie (<i>switching</i>) w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora	41

Tabela 17. Ważone koszty leczenia po zmianie (switching) uwzględnione w ramach niniejszej analizy w ramieniu interwencji	41
Tabela 18. Ważone koszty leczenia po zmianie (<i>switching</i>) uwzględnione w ramach niniejszej analizy w ramieniu komparatora	42
Tabela 19. Dawkowanie leków uzupełniających	42
Tabela 20. Wagi leków uzupełniających uwzględnionych w niniejszej analizie	42
Tabela 21. Ważone koszty leczenia lekami uzupełniającymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy	43
Tabela 22. Koszty podania uwzględnione w niniejszej analizie	44
Tabela 23. Podsumowanie uwzględnionych kosztów porad, opieki ambulatoryjnej oraz hospitalizacji (PLN)	45
Tabela 24. Zużycie zasobów w poszczególnych stanach modelu uwzględnione w niniejszej analizie	46
Tabela 25. Koszty terapii biperidonem	47
Tabela 26. Koszty wizyty u psychiatry w leczeniu objawów pozapiramidowych	47
Tabela 27. Koszty zwiększenia masy ciała	47
Tabela 28. Ranking wydatków na świadczenia ogółem według grup chorobowych	50
Tabela 29. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	53
Tabela 30. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	61
Tabela 31. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora	62
Tabela 32. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	63

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	66
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAR vs RYS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].....	68
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAR vs RYS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] [REDACTED].....	69
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAR vs RYS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] [REDACTED].....	71
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania KAR vs RYS w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] [REDACTED].....	73
Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAR vs RYS [REDACTED] [REDACTED].....	76
Tabela 39. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAR vs RYS [REDACTED] [REDACTED].....	78
Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAR vs RYS [REDACTED] [REDACTED].....	81
Tabela 41. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania KAR vs RYS [REDACTED] [REDACTED].....	83
Tabela 42. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	87
Tabela 43. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	89
Tabela 44. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	94

Tabela 45. Objawy w skali PANSS przyporządkowane do domen określających stany w modelu, wraz z przypisanymi objawami z badania epidemiologicznego.....	96
Tabela 46. Rozkład chorych na stany w modelu dla dwóch rozpatrywanych populacji	97
Tabela 47. Dane związane z hospitalizacją rozdzieloną na stany w modelu (na 90 dni)	99
Tabela 48. Wyniki wybranych scenariuszy z odnalezionych analiz ekonomicznych.....	106
Tabela 49. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	109
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	114
Tabela 51. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	118

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	90
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	90
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora [REDACTED]	91
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora [REDACTED]	92
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	110
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	115

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, MAHTA, Warszawa 2019 r.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Reagila® (kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, MAHTA, Warszawa 2019 r.
Analiza ekonomiczna Latuda	Analiza ekonomiczna, Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii, Warszawa 2018, http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/192/AW/192_AW_OT_4330_18_2018_Latuda_AE.pdf
Bitter 2017	Bitter I., Czobor P., Borsi A., i in., <i>Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study</i> , Eur Psychiatry. 2017 Sep;45:97-103
Byford 2003	Byford S. McCrone P., Barrett B., <i>Developments in the quantity and quality of economic evaluations in mental health</i> , Curr Opin Psychiatry 2003, 16:703-707
ChPL Reagila®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reagila®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 29.08.2019 r.)
Damen 2008	Damen J., Thuresson P-O., Heeg B., Lothgren M., <i>A Pharmacoeconomic analysis of compliance gains on antipsychotic medications</i> , Appl Health Econ Health Policy 2008, 6(4):189-197
Dane CSR	Dane na podstawie Case Study Report - dane dotyczące dawkowania z badania klinicznego RGH-188-005 (Tabela 12-1, CSR)
Dane od Zamawiającego	Dane otrzymane od Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, RSSu oraz danych sprzedażowych IMS dla leku KAR w Polsce
Dane pozyskane od autorów badania epidemiologiczno-społecznego	Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 - badanie epidemiologiczno-społeczne w Polsce (PEX PharmaSequenceSp. z o.o.) – Dane zamieszczone w pliku Excel w modelu
Dane refundacyjne NFZ / Dane DGL	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.10.2019 r.)
Dane ZUS	Karczewicz E., Kania A., <i>Wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych związane z niezdolnością do pracy w 2017 r.</i> , Departament Statystyki i Prognoz Aktuarialnych przy Zakładzie Ubezpieczeń Społecznych
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Elfadaly 2016	Elfadaly F.G., Garthwaite P.H., <i>Eliciting Dirichlet and Gaussian copula prior distributions for multinomial models</i> , Stat Comput 2017, 27:449-467
EMA 2017	European Medicines Agency, <i>Assessment report Reagila, International non-proprietary name: cariprazine, Procedure No. EMEA/H/C/002770/0000</i> , 18 May 2017, 1-162

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Fleischhacker 2019	Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I. i in., <i>The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors</i> , Eur Psychiatry. 2019 May; 58:1-9
Glick 2006	Glick I.D., He X., Davis J.M., <i>First-generation antipsychotics: current status</i> . Primary Psychiatry, 2006, 13:51-58
Hensen 2010	Hensen M., Heeg B., Lothgren M., van Hout B., <i>Cost Effectiveness of Long-Acting Risperidone in Sweden</i> , Appl Health Econ Health Policy 2010, 8(5):327-41
Informator o umowach NFZ	Informator o zawartych umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx (dostęp: 26.07.2019)
Klejna 2011	Klejna A., Piotrowski P., Adamowski T., <i>Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce</i> , Polskie Towarzystwo Psychiatryczne 2011
Lenert 2004	Lenert L.A., Sturley A.P., Rapaport M.H., i in. <i>Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores</i> . Schizophrenia Research. 2004, 71:155–65.
Lenert 2005	Lenert L.A., Sturley A.P., Rapaport M.H., i in., <i>Corrigendum to Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores [Schizophrenia Research 71 (1) (2004) 155–165]</i> Schizophr Res. 2005, 80:135-136.
Lieberman 2005	Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P i in., <i>Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia</i> , N Engl J Med 2005, 353 (12):1209 1223
Millier 2014	Millier A., Amri I., Boyer L., <i>Utility decrements associated with side effects in schizophrenia</i> . J Med Econ. 2014, 17:853–861.
Millier 2017	Millier A., M. Horváth, F. Ma, i in., <i>Healthcare resource use in schizophrenia, EuroSC findings</i> , Journal of Market Access & Health 2017 Policy, 5:1, 1372027
Mohr 2004	Mohr P.E., Cheng C.M., Claxton K., i in., <i>The heterogeneity of schizophrenia in disease states</i> , Schizophr Res. 2004, 71(1):83-95.
Németh 2017a	Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. i in., <i>Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial</i> , Lancet 2017; 389: 1103–13
Németh 2017b	Németh G., Molnár A. Akehurst R., i in., <i>Quality-adjusted life year difference in patients with predominant negative symptoms of schizophrenia treated with cariprazine and risperidone</i> , J Comp Eff Res 2017, 6(7):639-648
Németh 2018a	Németh G., Bendes R., Nagy B., i in., <i>Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia in selected Nordic countries</i> , Value in Health 2018, 21:S281, PMH42
Németh 2018b	Németh G., Bendes R., Nagy B., i in., <i>Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia in selected central and eastern European countries</i> , Value in Health 2018, 21:S281, PMH43
Németh 2019	Németh G., Bendes R., Balázs N., i in., <i>Cost-utility analysis of cariprazine compared to risperidone among patients with negative symptoms of schizophrenia</i> , Health Policy Technol. 2019, 8 : 84-91
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192

Publikacja/Źródło danych	Referencje
PTP 2019	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego część 1, Psychiatr. Pol. Online First Nr 128: 1–28
Raport EY	Raport firmy Ernst & Young, <i>Metodyka pomiaru kosztów pośrednich w polskim systemie ochrony zdrowia</i> , Sprawne Państwo Program EY, 2013
Rosenheck 2006	Rosenheck R.A., Leslie D.L., Sindelar J., i in., <i>Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics and Perphenazine in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia</i> , Am J Psychiatry 2006, 163:2080=2089
Rosenheck 2016	Rosenheck R.A., Leslie D.L., Kyaw J., i in., <i>Cost-Effectiveness of Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Versus Haloperidol Decanoate in Maintenance Treatment of Schizophrenia</i> , Psychiatr Serv 2016, 67(10): 1124-1130
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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
Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 8 lutego 2017 r. w sprawie Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego na lata 2017-2022; https://www.gov.pl/documents/292343/416643/Treść+programu.pdf/baaa64a4-6ff8-a4b9-df1d-beed652813cd
Standardy 2015	Jarema M., Bieńkowski P., Cierpiąłkowska L. i in., Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Via Medica 2015, 1-319
Stant 2007	Stant A.D., Buskens E., Jenner J.A., i in., <i>Cost-effectiveness analysis in severe mental illness: outcome measures selection</i> , J Mental Health Policy Econ 2007 10(2):101-8
Strona www Eurostatu	https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do
Strona www ZUS	https://www.zus.pl/baza-wiedzy/statystyka/opracowania-tematyczne
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
WHO	Strona internetowa: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu – 26.07.2019)
Wróbel 2019	Wróbel K., Szulc A., Schizofrenia z przeważającymi objawami negatywnymi 2019 — badanie epidemiologiczno-społeczne w Polsce, Psychiatria 2019;16 (3): 107-113
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, z późniejszymi zmianami
Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	Zarządzenie Nr 82/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień