

Rekomendacja nr 30/2018

z dnia 10 kwietnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone) we wskazaniu schizofrenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.

Wytyczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurazydon. Ze względu na fakt, że wytyczne wskazują na kierowanie się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii, nie można jednoznacznie wskazać na komparator dla lurazydonu. Niemniej, wskazano na komparatory, które według danych Narodowego Funduszu Zdrowia były zrefundowane u największej liczby pacjentów (wśród leków przeciwpsychotycznych II generacji) ze schizofrenią, tj. olanzapinę (OLA), risperidon (RIS) i kwetiapinę (QUE), a także leki zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała/zaburzeń metabolicznych: aripiprazol (ARI) i zyprazydon (ZIP).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne, w tym jeden z metaanalizą. W skali AMSTAR przegląd z metaanalizą został oceniony, jako przegląd wysokiej jakości. Wyniki metaanalizy wskazują, że skuteczność lurazydonu jest niższa względem większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych, natomiast lurazydon ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa od większości pozostałych leków w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc.

Według eksperta oraz niektórych rekomendacji refundacyjnych, ze względu na brak wyższej skuteczności lurazydonu nad komparatorami, powinien on być stosowany w przypadkach, gdy terapia pozostałymi lekami jest nieskuteczna, leki te są przeciwwskazane lub wskazane jest unikanie tych działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia lub nasilenie jest mniejsze w przypadku stosowania lurazydonu. Biorąc pod uwagę powyższe, terapia lurazydonem powinna być zarezerwowana dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że roczny koszt terapii jednego pacjenta, w zależności od uwzględnionego opakowania oraz kraju, z którego zostanie sprowadzony, waha się między około 9 000 zł a 65 000 zł.

Dane Ministerstwa Zdrowia wskazują, że w latach 2016-2017 nie wydano zgody na refundację przedmiotowego leku, ale wydano 3 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Latuda á 74 mg w ramach importu docelowego. Na podstawie powyższych danych nie jest możliwe wiarygodne określenie populacji docelowej, która mogłaby stosować oceniany lek. Oszacowania wiążące się z przyjęciem arbitralnych założeń, wykonane w celach poglądowych, wskazują, że z terapii może korzystać około 56 pacjentów rocznie, natomiast szacunki te są obciążone dużym ryzykiem błędu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone) tabletki powlekane á 74 mg na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10: F20) jest zaburzeniem lub grupą zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenia procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej.

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycją genetyczną, jednak na podstawie dzisiejszego poziomu nauki, nie można ich jednoznacznie określić.

Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego. Rzadziej występują: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Występowanie więcej niż kilku objawów jednocześnie jest rzadkie, natomiast schizofrenia często występuje z innymi chorobami somatycznymi i zaburzeniami psychicznymi.

Wyróżnia się 4 typy przebiegu schizofrenii:

- Pojedynczy epizod ostrej schizofrenii bez objawów rezydualnych - występuje w 22% przypadków;
- Nawracające epizody bez objawów lub z nieznacznymi objawami zaburzeń pomiędzy epizodami – w 35% przypadków;
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze niepostępującym pomiędzy epizodami - w 8% przypadków;
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami - w 35% przypadków.

Okolo 20% pacjentów z początkowo rozpoznaną schizofrenią doświadcza tylko jednego ostrego epizodu, pozostała część pozostaje pod opieką i cierpi na przewlekłą psychozę z częstymi zaostrzeniami lub umiera przedwcześnie popełniając samobójstwo.

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata. Współczynnik zapadalności schizofrenii szacowany jest na 15 (Kiejna 2014) – 30 (Biała Księga 2011) na 100 000 osób rocznie. W Polsce rozpowszechnienie schizofrenii wynosi

w przybliżeniu 400 000 chorych. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15-25 lat i kobiet w wieku 25-35 lat.

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom schizofrenii. Ze względu na duże ryzyko nawrotu choroby u osób nieleczonych, stosowanie leczenia podtrzymującego zalecane jest u każdego chorego. U większości pacjentów leczenie podtrzymujące trwa całe życie.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie finansowanymi ze środków publicznych w Polsce lekami przeciwpsychotycznymi II generacji we wskazaniu schizofrenia są produkty lecznicze zawierające substancje czynne: amisulprid, aripiprazol, kłozapinę, kwetiapinę, olanzapinę, risperidon, sertindol, zyprazydon.

Technologiami alternatywnymi dla lurazydonu są leki przeciwpsychotyczne II generacji, spośród których wg danych NFZ w latach 2015-2017, najwięcej pacjentów ze schizofrenią przyjmowało: olanzapinę, risperidon i kwetiapinę.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów, stąd na tej podstawie nie jest możliwe jednoznaczne określenie komparatora dla lurazydonu, jako leku, który w warunkach polskich byłby stosowany tylko w dalszych liniach leczenia.

Zyprazydon i aripiprazol, wg części odnalezionych rekomendacji klinicznych, stanowią postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych (m.in. nadmierny przyrost masy ciała oraz zaburzenia metaboliczne).

W związku z powyższym i ze względu na bardzo szerokie wskazanie ujęte w zleceniu Ministerstwa Zdrowia, za komparatory dla lurazydonu zdecydowano się uznać te leki spośród leków przeciwpsychotycznymi II generacji, które wg danych NFZ były zrefundowane u największej liczby pacjentów ze schizofrenią, tj. olanzapinę (OLA), risperidon (RIS) i kwetiapinę (QUE), a także leki zalecane przez wytyczne kliniczne i ekspertów w przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała/zaburzeń metabolicznych: aripiprazol (ARI) i zyprazydon (ZIP).

Opis wnioskowanego świadczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Latuda (lurazydon (LUR)), 74 mg, tabletki powlekane, 30 sztuk) jest produktem leczniczym wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT_{2A} i 5-HT₇. Blokuje także receptory adrenergiczne α_2c i α_2a . Lurazydon wykazuje również częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A.

W Polsce lek jest dopuszczony do obrotu, jednak nie jest dostępny w obrocie (ani żaden inny preparat zawierający lurazydon).

Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Wskazanie jest zbieżne z wnioskowanym, jednak zgłoszone wskazanie do finansowania, nie jest ograniczone wiekiem pacjenta.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 opracowania wtórne, w tym 1 przegląd systematyczny z metaanalizą oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu, w tym:

- Leucht 2013 – przegląd systematyczny z metaanalizą; Badania włączone do przeglądu:
 - Ogasa 2012/2013 – interwencja: LUR; komparator: PLC; populacja: 149 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Nakamura 2009 – interwencja: LUR; komparator: PLC; populacja: 180 osób; czas obserwacji 6 tygodni; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Meltzer 2011 – interwencja: LUR; komparator: OLA + PLC; populacja: 478 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Study 049 – interwencja: LUR; komparator: haloperydol+PLC; populacja: 285 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: schizofrenia;
 - Study 229 – interwencja: LUR; komparator: PLC; populacja: 500 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: schizofrenia;
 - Study 233 – interwencja: LUR; komparator: QUE+PLC; populacja: 488 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: schizofrenia;
 - Corell 2014 – badanie *open-label* (kontynuacja badania Nasrallah 2013); interwencja: LUR; komparator: brak; populacja: 251 osób; czas obserwacji: 22 miesiące; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Stahl 2013 – badanie *open-label* (kontynuacja badania Meltzer 2011); interwencja: LUR; komparator: OLA+PLC; populacja: 254 osoby; czas obserwacji: 6 miesięcy; rozpoznanie: schizofrenia;
 - Citrome 2014 – badanie *open-label* (kontynuacja badania McEvoy 2013); interwencja: LUR; komparator: brak; populacja: 149 osób; czas obserwacji: 6 miesięcy; rozpoznanie: schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne;
- Citrome 2013 – przegląd systematyczny; Badania włączone do przeglądu: Ogasa 2012/2013, Nakamura 2009, Meltzer 2011 opisane powyżej oraz:
 - Nasrallah 2013 – interwencja: LUR; komparator: PLC; populacja: 500 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Loebel 2013.1 – interwencja: LUR; komparator: kwetiapina w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (QXR); populacja: 488 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: ostra schizofrenia;
 - Loebel 2013.2 – interwencja: LUR; komparator: QXR + PLC; populacja: 292 osób; czas obserwacji: 1 rok; rozpoznanie: schizofrenia;
 - NCT00711269 – interwencja: LUR; komparator: RIS + PLC; populacja: 447 osób; czas obserwacji: 6 tygodni; rozpoznanie: schizofrenia;

- Potkin 2011 – interwencja: LUR; komparator: ZIP; populacja: 301 osób; czas obserwacji: 3 tygodnie; rozpoznanie: schizofrenia;
- Citrome 2012 – interwencja: LUR; komparator: RIS; populacja: 629 osób; czas obserwacji: 1 rok; rozpoznanie: schizofrenia;
- Jaeschke 2016 – przegląd, w którym przedstawiono wnioski z metaanalizy Leucht 2013 oraz opisano wnioski pochodzące z późniejszych badań nieujętych w powyższej metaanalizie. Badania włączone do przeglądu pokrywają się z tymi z przeglądu Leucht 2013 z tą różnicą, że badania: Olgasa 2012/2013, Nakamura 2009, Meltzer 2011, Study 049, Study 229 oraz Study 233 zostały włączone pośrednio – przywołano wyniki metaanalizy Leucht 2013.

Jakość powyższych przeglądów systematycznych została oceniona w skali AMSTAR (maksymalna ilość punktów to 11):

- Leucht 2013 na 11 punktów (wysoka jakość);
- Citrome 2013 na 5 punktów (umiarkowana jakość);
- Jaeschke 2016 na 5 punktów (umiarkowana jakość).

W przeglądach Citrome 2013 oraz Jaeschke 2016 punkty nie zostały dodane ze względu na brak możliwości oceny czy:

- Wybór badań i ekstrakcja danych została przeprowadzona przez dwóch badaczy;
- Status publikacji stanowił kryterium włączenia;
- Oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego;
- Zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań;
- Oszacowano błąd publikacji.

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa posłużono się następującymi parametrami:

- SMD – standardowe średnie różnice (ang. *standardized mean difference*);
- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);
- NNH - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*);
- NNT - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat, number of patients that need to be treated for one of them to benefit*).

Skuteczność

Leucht 2013

Wyniki były oceniane w rankingu SUCRA od 0 do 1 gdzie 1 wskazuje na najwyższą skuteczność. Ranking SUCRA (ang. surface under the cumulative ranking curve) jest stosowany w porównaniach wyników w sieciowej metaanalizie. Umożliwia on uszeregowanie wystandaryzowanych wyników punktów końcowych w porównaniach pośrednich według efektywności.

Wyniki sieciowej metaanalizy danych

Pierwszorzędownym punktem końcowym przeglądu była skuteczność leczenia mierzona jako całkowita zmiana objawów podmiotowych.

Zgodnie z wynikami publikacji LUR uzyskał istotnie statystycznie:

- niższą ocenę skuteczności w rankingu SUCRA:
 - o 0,26 niż OLA – SMD= -0,26 (95% CI: -0,39; -0,13);
 - o 0,23 niż RIS – SMD= -0,23 (95% CI: -0,37; -0,10);
- wyższą ocenę skuteczności w rankingu SUCRA:
 - o 0,33 niż PLC – SMD= 0,33 (95%CI: 0,45;0,21);

Zgodnie z wynikami porównania bezpośredniego stosowanie LUR względem PLC wiązało się z istotną statystycznie wyższą skutecznością. Całkowita zmiana objawów podmiotowych została oceniona niżej o 0,34 pkt – SMD=-0,34 (95%CI: -0,56; -0,11).

W przypadku porównania LUR vs OLA oraz LUR vs QUE nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie skuteczności leczenia mierzonej jako całkowita zmiana objawów podmiotowych.

Citrome 2013

Z pięciu krótkoterminowych badań klinicznych, wykorzystanych pomocniczo w procesie rejestracji LUR, zebrano dane i współczynniki odpowiedzi, zdefiniowane jako zmniejszenie o ≥ 20 , 30, 40 lub 50% od wartości wyjściowej oceny całkowitej w skali PANSS (skala ta ocenia stopień nasilenia 30 różnych objawów psychopatologicznych u chorych ze schizofrenią, nadając im wartości od 1 do 7, gdzie 1 to brak objawu, a 7 jego ekstremalnie ciężkie nasilenie), które wykorzystano do określenia NNT w porównaniu z placebo.

- W przypadku obniżenia wartości PANSS o $\geq 30\%$:
 - LUR (w dawce 80 mg/d) NNT= 6 (95% CI: 5; 10);
 - OLA (w dawce 15 mg/d) NNT= 4 (95% CI: 3; 5);
 - QXR (600 mg/d) NNT= 3 (95% CI: 3; 4).

Wyniki uwzględniające dane długoterminowe, uzyskane na podstawie badań RCT, odnaleziono dla porównania:

- LUR vs RIS (12-miesięczne badanie bezpieczeństwa)
Według autorów publikacji odnotowano porównywalną poprawę wskaźników skuteczności w przypadku obu leków oraz wskaźnik nawrotu.
- LUR vs QXR (12-miesięczna kontynuacja badania Loebel 2013)
Według autorów publikacji LUR był nie gorszy (*non-inferior*) od QXR w zakresie ryzyka nawrotu w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia. Ryzyko nawrotu u pacjentów leczonych LUR było niższe o 27,2% (HR=0,728) w porównaniu z QXR, natomiast prawdopodobieństwo nawrotu po 12 miesiącach było niższe w przypadku LUR niż w przypadku QXR.

Jaeschke 2016

W przeglądzie przytoczono wnioski płynące z metaanalizy Leucht 2013. Ponadto zamieszczono dodatkowe informacje dotyczące długoterminowej skuteczności lurazydonu nieujęte w metaanalizie Leucht 2013. Dowody dotyczące długoterminowej skuteczności lurazydonu pozostają ograniczone.

Dostępne są wstępne wyniki, które według autorów publikacji sugerują, że u pacjentów długotrwałe leczonych lurazydonem można zaobserwować poprawę przy stosunkowo niewielkich efektach ubocznych - głównie akatyzyja i senność, występujące u ok. 10% pacjentów (Correll 2014). W randomizowanym badaniu non-inferiority (Loebel 2013) porównującym lurazydon z kwetiapiną (w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu) ogółem u 292 pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano porównywalny odsetek nawrotów choroby w ponad rocznym okresie czasu. W dwóch rozszerzonych

próbach klinicznych (Stahl 2013 i Citrome 2014) sześciomiesięczną terapię lurazydonem uznano za bezpieczną i skuteczną.

Bezpieczeństwo

Leucht 2013

Wyniki sieciowej metaanalizy danych

Wszystkie punkty końcowe odnalezione w przeglądzie, podobnie jak w analizie skuteczności, były oceniane na podstawie rankingu SUCRA.

W ramach punktu końcowego: przerwanie leczenia, w grupie otrzymującej LUR uzyskano istotnie statystycznie:

- wyższą szansę:
 - o 64% w porównaniu do grupy otrzymującej OLA – OR= 1,64;
 - o 43% w porównaniu do grupy otrzymującej RIS – OR= 1,43;
- niższą szansę:
 - o 23% w porównaniu do grupy otrzymującej PLC – OR = 0,77.

W ramach analizy odnotowano istotnie statystycznie różnice w ramach drugorzędowych punktów końcowych:

- Wzrost masy ciała:
 - o 0,64 mniejszy na korzyść LUR w porównaniu z OLA: SMD= -0,64 (95% CI: -0,77; -0,51);
 - o 0,33 mniejszy na korzyść LUR w porównaniu z QUE: SMD= -0,33 (95% CI:-0,48; -0,19);
 - o 0,32 mniejszy na korzyść LUR w porównaniu z RIS: SMD= -0,32 (95% CI:-0,46; -0,19).
- objawy pozapiramidowe:
 - o 58% mniejsza szansa na wystąpienie w grupie otrzymującej OLA, w porównaniu do grupy otrzymującej LUR: OR= 0,42 (95%CI: 0,25;0,68);
 - o 57% mniejsza szansa na wystąpienie w grupie otrzymującej QUE, w porównaniu do grupy otrzymującej LUR: OR= 0,43 (95%CI: 0,24; 0,71);
 - o 49% mniejsza szansa na wystąpienie w grupie otrzymującej ARI w porównaniu do grupy otrzymującej LUR: OR=0,51 (95%CI:0,26; 0,91).
- wzrost prolaktyny:
 - o 0,39 wyższy w grupie otrzymującej LUR w porównaniu do QUE: SMD= 0,39 (95% CI: 0,67; 0,11);
 - o 0,56 wyższy w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z ARI: SMD= 0,56 (95% CI: 0,88; 0,23);
 - o 0,89 mniejszy w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z RIS: SMD= -0,89 (95% CI: -1,16; -0,61).
- wydłużenie odcinka QTc:
 - o 0,32 na korzyść LUR w porównaniu z OLA: SMD= -0,32 (95%CI: -0,18; -0,45);

- o 0,28 na korzyść LUR w porównaniu z QUE: SMD= -0,28 (95%CI: -0,13; -0,42);
- o 0,35 na korzyść LUR w porównaniu z RIS: SMD= -0,35 (95%CI: -0,50; -0,21);
- o 0,51 na korzyść LUR w porównaniu z ZIP: SMD= -0,51 (95%CI: -0,38; -0,66).

Zgodnie z wynikami porównania bezpośredniego LUR z wybranymi komparatorami, istotne statystycznie różnice otrzymano w ramach punktów końcowych:

- Wzrost masy ciała:
 - Niższa o 0,97 różnica średnich wzrostu masy ciała na korzyść LUR w porównaniu z OLA – SMD=-0,97 (95%CI: -1,20; -0,74);
 - Niższa o 0,49 różnica średnich wzrostu masy ciała na korzyść LUR w porównaniu z QUE – SMD=-0,49 (95%CI: -0,72; -0,27);
 - Wyższa o 0,16 różnica średnich wzrostu masy ciała na korzyść PLC w porównaniu z LUR – SMD=0,16 (95%CI: 0,06; 0,26).
- Wzrost prolaktyny:
 - Wyższa o 0,33 różnica średnich wzrostu prolaktyny na korzyść QUE w porównaniu z LUR – SMD= 0,33 (95%CI: 0,10; 0,56);
 - Wyższa o 0,37 różnica średnich wzrostu prolaktyny na korzyść PLC w porównaniu z LUR – SMD= 0,37 (95%CI: 0,26; 0,47).
- Wydłużenie odcinka QTc:
 - Niższa o 0,27 różnica średnich wydłużenia odcinka QTc na korzyść LUR w porównaniu OLA – SMD=-0,27 (95%CI: -0,49; -0,05);
 - Niższa o 0,38 różnica średnich wydłużenia odcinka QTc na korzyść LUR w porównaniu z QUE – SMD=-0,38 (95%CI: -0,61; -0,15);
 - Niższa o 0,11 różnica średnich wydłużenia odcinka QTc na korzyść LUR w porównaniu z PLC – SMD=-0,11 (95%CI: -0,21; 0,01).
- Wystąpienie sedacji:
 - Niższa o 64% szansa wystąpienia sedacji w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z grupą otrzymującą QUE- OR=0,36 (95%CI: 0,17; 0,78);
 - 2,7-krotnie większa szansa wystąpienia sedacji w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z PLC – OR= 2,7 (95%CI: 1,50; 4,88).
- Objawy pozapiramidowe (mierzone przynajmniej jednym zastosowaniem leków przeciwparkinsonowych):
 - Blisko 2-krotnie wyższa szansa wystąpienia objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z grupą otrzymującą OLA – OR=1,98 (95%CI: 1,16; 3,39);
 - 2,2-krotnie wyższa szansa wystąpienia objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z grupą otrzymującą QUE – OR=2,20 (95%CI: 1,06; 4,56);
 - 2,6-krotnie wyższa szansa wystąpienia objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej LUR w porównaniu z grupą otrzymującej PLC – OR=2,61 (1,47; 4,65).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla:

- Przerwania leczenia w porównaniu LUR vs OLA, LUR vs QUE oraz LUR vs PLC;

- Wzrostu poziomu prolaktyny w porównaniu LUR vs OLA;
- Wystąpienia sedacji w porównaniu LUR vs OLA.

Citrome 2013

Wyniki uwzględniające dane długoterminowe, uzyskane na podstawie badań RCT, odnaleziono dla porównania:

- LUR vs RIS
 - Według autorów publikacji całkowity odsetek przypadków przerwania leczenia był większy w przypadku LUR w porównaniu z RIS;
- LUR vs QXR
 - Leczenie LUR było związane ze znamienne większą zmianą całkowitych wyników w skali PANSS niż leczenie QXR.

Powszechnie obserwowane działania niepożądane w krótkoterminowych badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią to: senność, akatyzyja, nudności i parkinsonizm.

Wyniki z krótkoterminowych badań klinicznych (gdzie uwzględniono łącznie wszystkie dawki LUR) wskazują, że:

- senność [NNH=11 (95% CI 8; 14)] i akatyzyja [NNH=10 (95% CI: 9; 13)] cechowały się zbliżonym poziomem NNH w porównaniu z PLC;
- nudność i parkinsonizm cechowały się zbliżonym poziomem do PLC, NNH= 20 (95% CI: 14; 36).
- Średni przyrost masy ciała obserwowany w badaniach ostrej schizofrenii wynosił +0,43 kg dla LUR w porównaniu do -0,02 kg dla PLC;
- W badaniach, w których komparatorami były OLA i QXR, zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej dla OLA wynosiła +4,15 kg, a dla QXR +2,0 kg;
- Odsetek pacjentów, u których odnotowano $\geq 7\%$ wzrost masy ciała (w punkcie końcowym) wynosił 4,8% dla LUR i 3,3% dla PLC;
- W badaniach, w których komparatorami były OLA i QXR, NNH dla OLA NNH=4 (95% CI 3-5), a dla QXR NNH=9 (95% CI 6-22).

Zgodnie z ChPL w niekontrolowanych, długoterminowych badaniach (głównie open-label, będących rozszerzeniem RCT) odnotowano, że LUR był związany ze średnią zmianą masy ciała wynoszącą -0,69 kg w 24. tygodniu, -0,59 kg w 36. tygodniu i -0,73 kg w 52. tygodniu.

Długoterminowe dane dotyczące wyników metabolicznych trwających do 12 miesięcy są zgodne z danymi krótkoterminowymi.

W badaniu oceniającym QT, analizowano wpływ LUR w dawkach 120 i 600 mg/d na odstęp QTc i nie odnotowano widocznej zależności dawka (ekspozycja) – odpowiedź. W krótkoterminowych badaniach z placebo nie stwierdzono wydłużenia odstępu QT po zakończeniu badania, przekraczającego 500 ms u pacjentów leczonych LUR lub PLC.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Latuda, bezpieczeństwo stosowania lurazydonu oceniano dla dawek 18,5-148 mg w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią leczonych przez okres do 52 tygodni oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane to akatyzja i senność, których nasilenie było zależne od wielkości dawki przy dawkowaniu do 111 mg na dobę.

Często występujące działania niepożądane to: parkinsonizm, zawroty głowy, dystonia, dyskinezy, nudności, wymioty, niestrawność, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w żołądku, wysypka, świąd, sztywność mięśniowo-szkieletowa, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmęczenie.

W ChPL Latuda znajdują się również, dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, które są dostępne w wynikach badań, będących rozszerzeniami kilku z 6-tygodniowych badań głównych (RCT).

W 6-tygodniowym badaniu oceniano bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność zamiany dotychczas otrzymywanego leku na LUR u klinicznie stabilnych, ale objawowych, pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym. Łącznie 240 pacjentów losowo przydzielono do trzech strategii zamiany leków. Przystawienie pacjentów na LUR było dobrze tolerowane, a 81% pacjentów ukończyło 6-tygodniowe badanie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w skuteczności lub tolerancji podczas porównywania trzech różnych strategii zmiany leku. U pacjentów przechodzących na LUR wykazano istotną klinicznie poprawę skuteczności. Zaobserwowano ogólne zmniejszenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi, a profil działań niepożądanych był podobny do wcześniejszych badań z LUR.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa została ukierunkowana wyszukiwaniem na badania wtórne, co stanowi ograniczenie ze względu na możliwość pominięcia dowodów naukowych, które zostały opublikowane po dacie wykonania przeglądu systematycznego we włączonych opracowaniach wtórnych.

Kolejnym ograniczeniem jest niemożność określenia, do której linii leczenia odnoszą się odnalezione dowody naukowe.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2017 wydano łącznie 3 zgody na sprowadzenie produktu leczniczego Latuda á 74 mg w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 202 tabletki. Należy wskazać, że dotychczas nie wydano zgody na refundację przedmiotowego leku.

Według danych pochodzących z Ministerstwa Zdrowia, cena netto 1 opakowanie produktu leczniczego Latuda á 74 mg zawierającego 30 tabletek wynosi 5 000 zł (cena hurtowa brutto wynosi 5 250 zł), natomiast dane te zostały uzupełnione przez Ministerstwo Zdrowia o informację, że cena hurtowa brutto za 1 opakowanie zawierające 28 tabletek wynosi 690 zł. W związku ze znaczącą rozbieżnością cen, oszacowania dotyczą 2 wariantów opakowania.

Roczny koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na:

- 65 065,64 zł w przypadku opakowań zawierających 30 tabletek oraz
- 9 390,58 zł w przypadku opakowań zawierających 28 tabletek.

Wyliczone na podstawie komunikatu DGL NFZ (Departament Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia) średnie koszty roczne komparatorów, odnoszące się do 1 pacjenta wynoszą dla:

- Olanzapiny, 1 148,26 zł;
- Kwetiapiny, 653,22 zł;
- Risperidonu, 708,05 zł;
- Aripiprazolu, 1 709,68 zł;
- Zyprazydonu, 1 342,75 zł.

Przyjmując cenę opakowania Latuda 30 szt., roczny koszt terapii jest wyższy od około 38 do 99 razy od kosztów komparatorów. Roczny koszt stosowania przy opakowaniu Latuda 28 szt. będzie od około 5,5 do około 14 razy wyższy niż przyjętych komparatorów.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy są znaczne rozbieżności w cenach opakowań zawierających 28 tabletek oraz 30 tabletek, które mogą wynikać z różnic w cenach w poszczególnych krajach.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W związku z niemożnością rzetelnego oszacowania na podstawie dostępnych danych liczby pacjentów, dla których miałby być sprowadzany produkt leczniczy Latuda, w celu poglądowego przedstawienia możliwych kosztów jego refundacji założono, że odsetek pacjentów z rozpoznaniem F20 wśród wszystkich pacjentów, składających wnioski o wydanie zgody na refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji będzie równy odsetkowi chorych z rozpoznaniem F20 wśród populacji ogólnej i będzie wynosił 1%. Do obliczenia wielkości kosztów refundacji przyjęto, że wnioski wszystkich pacjentów z rozpoznaniem F20, będą dotyczyły produktu leczniczego Latuda – na podstawie sprawozdania z wykonania ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oszacowano, że będzie 56 takich pacjentów rocznie. Koszty refundacji stanowią iloczyn liczby pacjentów i kosztu rocznej terapii oszacowanego na podstawie danych przekazanych przez MZ dla jednego pacjenta.

Koszty refundacji produktu leczniczego Latuda mogą wynieść od niecałych 9,5 tys. zł do ponad 3,6 mln zł rocznie w zależności od tego, czy uwzględniono koszty opakowania 28 szt. czy opakowania 30 szt. oraz od przyjętej liczby pacjentów.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia wynikają z rozbieżności w kosztach jednego opakowania oraz braku możliwości jednoznacznego oszacowania liczby osób, dla których lek miałby być sprowadzany i finansowany. Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny produktu leczniczego Latuda oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na jego refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych odnoszących się do leczenia schizofrenii:

- Standardy 2015 (Polska);
- WFSBP 2013 (światowe);
- WHO mhGAP 2015 (światowe);
- NICE 2014 (Wielka Brytania);
- BAP 2016 (Wielka Brytania);
- RANZCP 2016 (Australia i Nowa Zelandia).

Według odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu schizofrenii należy kierować się indywidualnymi przesłankami. Wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, jako grupy leków o szerokim spektrum działania i lepiej tolerowanych niż leki klasyczne, jednak w większości przypadków nie określają sekwencji stosowania poszczególnych preparatów (jedynie w przypadku klozapiny zaleca się ją w dalszych liniach leczenia, w tym w schizofrenii lekoopornej). Wg światowych wytycznych WHO mhGAP 2015 żaden z leków tej grupy nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać na dostępności leku, koszcie terapii, preferencjach pacjenta i możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych leków. Zalecenia dotyczące konkretnych substancji pojawiają się w wytycznych głównie w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych, m.in. postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku nadmiernego przyrostu masy ciała lub zaburzeń metabolicznych zaleca się stosowanie leków, które mogą w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze. Najczęściej wymieniane są tutaj zyprazydon i aripiprazol (polskie wytyczne Standardy 2015, światowe WFSBP 2013, brytyjskie BAP 2016), ale także oceniana interwencja, czyli lurazydon (brytyjskie BAP 2016), czy też haloperidol, amisulpryd oraz asenapina (brytyjskie BAP 2016).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) 2015;
- GBA (Gemeinsame Bundesausschuss) 1015;
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 2015;
- PBAC 2014;
- HAS (Haute Autorité de Santé) 2014;
- SMC (Scottish Medicines Consortium) 2014;
- ZN (Zorginstituut Nederland) 2014;
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) 2013.1;
- CADTH 2013.2.

Większość instytucji rekomenduje refundację lurazydonu, pomimo braku dodatkowych efektów zdrowotnych w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi (kwetiapina, risperidon). Jedynie SMC oraz CADTH wskazują, że lurazydon powinien być stosowany w określonych przypadkach: wg SMC – u pacjentów, u których istotne jest unikanie przyrostu masy ciała oraz metabolicznych działań niepożądanych, natomiast wg CADTH – u pacjentów, u których stosowanie tańszych leków przeciwpsychotycznych jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub są one

źle tolerowane przez pacjenta. Należy również wskazać, że australijski PBAC oraz kanadyjska CADTH po pierwszej ocenie lurasidonu nie rekomendowały jego finansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów na jego skuteczność.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.01.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.185.2018.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów: Latuda (lurasidon) we wskazaniu: schizofrenia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia.
2. Raport nr OT.4311.2.2018 z dnia 9 marca 2018 roku. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia.