



Lurazydon (Latuda[®]) w leczeniu schizofrenii

Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT
nr OT.4330.18.2018.JW_AKa.2

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

1 Wprowadzenie

Wszystkie analizy składające się na raport HTA zostały zaktualizowane z uwzględnieniem uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4330.18.2018.JW_AKa.2, dotyczącym analiz przygotowanych przez firmę [REDACTED]

Poniższe komentarze stanowią krótkie omówienie wprowadzonych zmian lub uzasadnienie ich nie wprowadzenia.

Uwaga 1

Analiza kliniczna

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przegląd systematyczny badań pierwotnych w AKL pochodzi z kwietnia 2018 r., natomiast wniosek został złożony w sierpniu 2018 r.

Ponadto analiza wpływu na budżet (APD) zawiera błąd w zakresie wskazania proponowanej ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, która jest niezgodna z ceną wskazaną we wnioskach.

Ad. 1.

Zaktualizowano przegląd systematyczny badań bezpośrednich lurazydonu, uwzględniając powyższą uwagę. Data wykonania przeglądu to 7 listopada 2018 r. Zidentyfikowano dwa badania randomizowane, które nie były wcześniej dostępne. Aktualizację przeglądu, a także charakterystykę i wyniki zakwalifikowanych badań zamieszczono w aneksie 8.5. Analizy klinicznej.

Nie aktualizowano przeglądu badań pośrednich. Wersja pierwotna porównania pośredniego opiera się na 32 randomizowanych badaniach klinicznych krótkoterminowych oraz 11 randomizowanych badaniach klinicznych długoterminowych. Prawdopodobieństwo odnalezienia nowych, istotnych badań klinicznych dla komparatorów jest niewielkie (leki stare), ewentualne włączenie 1-2 nowych badań niesie niskie ryzyko istotnych zmian wyników metaanalizy sieciowej, proces aktualizacji przeglądu systematycznego dla komparatorów oraz aktualizacji metaanalizy sieciowej byłby na tyle złożony i czasochłonny, że w momencie ukończenia procesu, wyszukiwanie już miałoby ok. 2 miesiące.

Ad. 2.

Poniżej poprawiona Tab. 6. z APD:

Tab. 1. Poprawiona Tab. 6. z APD.

| | |
|---|--|
| Proponowana cena zbytu netto | [REDACTED] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp) |
| Poziom odpłatności | Odpłatność ryczałtowa |
| Grupa limitowa | Nowa grupa limitowa |
| Proponowany instrument podziału ryzyka | Tak. W wariancie z RSS proponowane ceny zbytu netto wynoszą: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] |

Uwaga 2

Agencja zwraca także uwagę, że w APD powołano się na „polskie wytyczne Standardy 2015”, jednakże tabela z przeglądem rekomendowanych interwencji w schizofrenii według wytycznych praktyki klinicznej nie zawiera opisu ww. zaleceń.

Uzupełniono Tab. 2. (Przegląd rekomendowanych interwencji w schizofrenii według wytycznych praktyki klinicznej) z APD o wiersz dotyczący rekomendacji z dokumentu Standardy 2015.

Dokument ten jednak nie zawiera rekomendacji dla stosowanych interwencji w schizofrenii w Polsce, a jest jedynie podsumowaniem zaleceń dla terapii lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI. Stąd też nie został pierwotnie zamieszczony w tabeli dokumentu APD.

Tab. 2. Uzupelnienie Tab. 2. z APD o wiersz dotyczący rekomendacji z dokumentu Standardy 2015.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Pierwszy epizod choroby | Ostre nawroty |
|--------------------------------|---|---------------|
| Standardy 2015 (Polska) | <p>Dokument zawiera sformułowanie standardów dla stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI wypracowanych w ramach I Międzynarodowej Konferencji Naukowej; Zastosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych (Warszawa, 6-7 marca 2015).</p> <p>A. Podstawowe wskazania kliniczne do stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI w schizofrenii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niezadowolająca poprawa kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> – pogorszenie funkcjonowania poznawczego pomimo ustąpienia objawów wytwórczych, – zespół nasilonych objawów rezydualnych, – nietolerancja doustnego leczenia, – hospitalizacja przekraczająca 30 dni. 2. Niezadowolająca poprawa funkcjonalna: <ul style="list-style-type: none"> – niepodjęcie pracy, – niepodjęcie nauki, – znaczące ograniczenie aktywności społecznej, – konflikty w rodzinie. 3. Wysokie ryzyko nawrotów (profilaktyka nawrotów): <ul style="list-style-type: none"> – ponowna hospitalizacja w okresie < 12 miesięcy, – przerwa w farmakoterapii doustnej trwająca > 2 tygodni, – współistnienie znaczących zaburzeń afektywnych, – przyjmowanie aktualnie substancji psychoaktywnych i/lub alkoholu, – brak efektywnego wsparcia środowiskowego. 4. Decyzja pacjenta o leczeniu LAI (przy braku przeciwwskazań). <p>B. Zalecenia towarzyszące:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Każdy pacjent ze schizofrenią powinien zostać poinformowany o możliwości leczenia lekiem w postaci LAI. 2. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych LAI jest uzasadnione w każdej fazie rozwoju schizofrenii, od pierwszego epizodu do fazy rezydualnej i ma charakter opcjonalny, pierwszorzutowy. 3. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinna być realizowana w szczególności w warunkach psychiatrii środowiskowej. 4. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinna być skojarzona z oddziaływaniami psychospołecznymi, w tym z | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Pierwszy epizod choroby | Ostre nawroty |
|--------------------------------|--|---------------|
| | <p>psychoedukacja, rehabilitacja i innymi dostępnymi oddziaływaniami psychospołecznymi.</p> <p>5. Wybór typu leku przeciwpsychotycznego stosowanego w terapii LAI powinien być dokonywany w sposób zindywidualizowany.</p> <p>6. Największe korzyści dla pacjenta stwarza terapia na najniższym, skutecznym poziomie dawek substancji terapeutycznej podawanej w formie LAI.</p> <p>7. Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinno być oparte na przesłankach medycznych i nie powinno być ograniczane przez system barier dotyczących refundacji oparty na innych przesłankach niż wynikające z konieczności zapewniania osobom chorym skutecznej opieki, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.</p> <p>C. Zastrzeżenia:</p> <p>1. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI nie jest formą bezpośredniej kontroli zachowań.</p> <p>2. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI u pacjentów z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym jest obarczona podwyższonym ryzykiem nawrotu tego zespołu.</p> <p>3. Większość nawrotów schizofrenii, po leczeniu lekiem przeciwpsychotycznym w postaci LAI, występuje po przejściu na formę doustną tego samego leku.</p> | |

Uwaga 3

2. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt. 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wśród wskazanych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych nie znajduje się przegląd Jaeschke 2016¹, zawierający informacje dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia lurazydonem, nie uzasadniono też przyczyny niewłączenia tego badania do analizy. Wykluczono także publikację Leucht 2012 („*Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*”), a jako powód jej wykluczenia podano, że przegląd przeprowadzono tylko w 1 bazie, tymczasem oprócz bazy Cochrane Schizophrenia Group’s specialised register przeszukanę do 18 listopada 2008, przeprowadzono także wyszukiwania w bazach PubMed, Embase oraz clinicaltrials.gov, dla prac opublikowanych przed 8 czerwca 2011.

Ponadto Agencja zauważa, że w związku z przeprowadzeniem metaanalizy sieciowej w AKL należy przedstawić ostateczny ranking ocenianych technologii.

Do przeglądu badań wtórnych dołączono przegląd Jaeschke 2016 (Analiza kliniczna, rozdział 4.1). Publikacji Leucht 2012 nie włączono do analizy, jednak poprawiono przyczyny wykluczenia badania, którymi są brak przedstawienia wyników dla lurazydonu, wyniki skumulowane dla wszystkich pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi; również w analizie w podgrupach nie występuje oddzielnie grupa przyjmująca lurazydon.

AD ostateczny ranking ocenianych technologii medycznych na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej:

Analizę sieciową przeprowadzono dla 10 punktów końcowych skuteczności oraz 17 punktów końcowych bezpieczeństwa. Wyniki w zakresie poszczególnych punktów końcowych wskazują na przewagę różnych leków.

Hipotetyczny ranking ocenianych technologii wymagałby albo:

- 1) wyboru pojedynczego „najważniejszego” punktu końcowego, gdzie autorzy analiz nie czują się kompetentni (brak specjalizacji z psychiatrii), ale co ogólnie wydaje się mało uzasadnione (w badaniach klinicznych leków antypsychotycznych brak jednego dominującego punktu końcowego - natomiast powtarza się relatywnie stały zestaw standardowo badanych punktów końcowych),
- 2) albo uśrednienia wagi dla poszczególnych punktów końcowych (co wydaje się nie mieć uzasadnienia klinicznego).

Przeprowadzenie wspomnianego rankingu wymagałoby arbitralnych decyzji i wydaje się nie być uzasadnione podejściem typu „evidence-based medicine”. Prezentacja oddzielnych wyników dla poszczególnych punktów końcowych, wraz z podaniem wartości statystyka EBM (OR, SMD) daje klinicyście możliwość kompleksowej oceny wartości poszczególnych technologii medycznych.

Uwaga 4

Analiza ekonomiczna

3. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Założenia dotyczące kluczowych parametrów modelu zostały oparte o wyniki porównań pośrednich, które nie pochodzą z analizy klinicznej i nie zostały przedstawione w ramach analizy ekonomicznej. W celu umożliwienia weryfikacji poprawności modelu, konieczne jest zaprezentowanie wyników i omówienie metodologii przytaczanych porównań.

W modelu parametry kliniczne z wykorzystaniem danych długookresowych (zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w kolejnych tygodniach terapii, nawrót) wyznaczono względem komparatora kwetiapiny, z uwagi na fakt, że w podstawowym badaniu długoterminowym lurazydonu (PEARL 3 Ext) porównywano się właśnie z kwetiapiną. O ile było to możliwe wykorzystano dane bezpośrednio porównujące dany komparator z kwetiapiną. Tak było w przypadku olanzapiny dla zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w kolejnych tygodniach terapii (HR z badania CATIE). Jeśli nie było możliwe wykorzystanie porównania bezpośredniego autorzy modelu przeprowadzili porównanie pośrednie z wykorzystaniem trzech badań:

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

Takie porównanie było niezbędne do wyznaczenia HR dla aripiprazolu względem kwetiapiny oraz do wyznaczenia HR dla olanzapiny i risperidonu względem kwetiapiny dla nawrotu. Wyniki z porównania pośredniego opisywano na plakacie Rajagopalan 2012 oraz w publikacji O'Day 2013

4.1 Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu w kolejnych tygodniach terapii

Dla tego parametru klinicznego obliczono w analizie ekonomicznej:

- HR vs kwetiapina dla aripiprazolu

Tab. 3. HR dla aripiprazolu względem kwetiapiny (zaprzestanie leczenia).

| Porównanie | Ryzyko zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek powodu po 12 mies. | Źródło |
|-------------|--|------------------------------------|
| aripiprazol | $49,1\% * 1,349 = 66,2\%$ | Rajagopalan 2012, Chrzanowski 2006 |
| kwetiapina | 67,8% | Rajagopalan 2012, CATIE |

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| arypirazol vs kwetiapina (HR) | $0,662/0,678 = 0,976$ | |
|-------------------------------|-----------------------|--|

Tab. 4. Uzupełnienie do Tab. 3.

| | Chrzanowski (2006) | | CATIE (2005) | |
|---|--------------------|------------|--------------|------------|
| | Arypirazol | Olanzapina | Kwetiapina | Olanzapina |
| Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu | 37 | 29 | 269 | 210 |
| N | 104 | 110 | 329 | 330 |
| Czas trwania (mies.) | 12 | 12 | 18 | 18 |
| Ryzyko (w badaniu) | 35,6% | 26,4% | 81,8% | 63,6% |
| Ryzyko (w przeliczeniu na 12 mies.) | 35,6% | 26,4% | 67,8% | 49,1% |
| (HR 12 mies.) | 1,349 | | | |
| Porównanie pośrednie (vs CATIE) | 66,2% | | | |

4.2 Nawrót

Dla tego parametru klinicznego obliczono w analizie ekonomicznej:

- HR vs kwetiapina dla aripirazolu

Tab. 5. HR dla aripirazolu względem kwetiapiny (nawrót).

| Porównanie | HR dla roku | Źródło |
|---|-----------------------|------------------------------------|
| arypirazol (zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności) | 14,4% | Rajagopalan 2012, Chrzanowski 2006 |
| kwetiapina (hospitalizacja z powodu zaostrzenia) | 14,0% | Rajagopalan 2012, CATIE |
| arypirazol vs kwetiapina | $0,144/0,140 = 1,029$ | |

- HR vs kwetiapina dla olanzapiny

Tab. 6. HR dla olanzapiny względem kwetiapiny (nawrót).

| Porównanie | Ryzyko dla roku | Źródło |
|--|-----------------------|-------------------------|
| olanzapina (hospitalizacja z powodu zaostrzenia) | 7,8% | Rajagopalan 2012, CATIE |
| kwetiapina (hospitalizacja z powodu zaostrzenia) | 14,0% | Rajagopalan 2012, CATIE |
| olanzapina vs kwetiapina | $0,078/0,140 = 0,557$ | |

- HR vs kwetiapina dla risperidonu

Tab. 7. HR dla risperidonu względem kwetiapiny (nawrót).

| Porównanie | Ryzyko dla roku | Źródło |
|--|----------------------|-------------------------|
| risperidon (hospitalizacja z powodu zaostrzenia) | 10,5% | Rajagopalan 2012, CATIE |
| kwetiapina (hospitalizacja z powodu zaostrzenia) | 14,0% | Rajagopalan 2012, CATIE |
| risperidon vs kwetiapina | $0,105/0,140 = 0,75$ | |

Uwaga 5

4. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przekazany przez wnioskodawcę model ekonomiczny w postaci kalkulatora elektronicznego nie jest w pełni zgodny z opisem przedstawionym w analizie ekonomicznej w wersji papierowej. W przypadku zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, zgodnie z deklaracją zawartą w rozdziale 2.6.1.2., ryzyko dla lurazydonu modelowano bezpośrednio z krzywej przeżycia wyznaczonej na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania PEARL 3 Ext, zaś w kalkulatorze ryzyko to szacowane jest poprzez wykorzystanie hazardu względnego dla porównania lurazydon vs. kwetiapina i krzywej przeżycia dla zaprzestania leczenia z dowolnej przyczyny dla kwetiapiny. Z opisu w rozdziale 2.6.1.1. wynika zaś, że w przypadku przejścia po pierwszym cyklu, intencją wnioskodawcy było wykorzystanie wyników z metaanalizy sieciowej dla badań krótkoterminowych przedstawionej w analizie klinicznej, tymczasem w kalkulatorze elektronicznym formuła zastosowana dla przejścia po pierwszym cyklu nie różni się od pozostałych.

Ad.1.

W modelu ekonomicznym do danych pacjentów stosujących lurazydon z badania PEARL 3 Ext (krzywa przeżycia, $S(t)$) dopasowano rozkład Weibulla. Na podstawie analizy przebiegów $\ln[-\ln(S(t))]$ względem $\ln(t)$ przyjęto założenie o proporcjonalności hazardu (por. AE 2018 Aneks 7.2) i przebieg rozkładu Weibulla dla kwetiapiny uwzględniał te proporcje (arkusz *Safety - disc* w modelu). Ponieważ jednak w analizie na podstawie badań klinicznych wyznaczano parametry względem kwetiapiny dla ustalenia uwagi dla niej przyjęto $HR = 1$ i $HR=0,723$ dla lurazydonu. Wartości te wynikają jednak z wtórnych przeliczeń rozkładu Weibulla dopasowanego do krzywej przeżycia pacjentów leczonych lurazydonem.

Ad.2.

Formuła przejścia po pierwszym cyklu nie różni się od pozostałych (przejść po kolejnych cyklach) dla przejścia ze stanu choroby niestabilnej do stanu choroby stabilnej z leczeniem i jest to zgodne z założeniami. Po pierwszym cyklu pacjent może trafić do stanu stabilnego z leczeniem, może umrzeć, lub trafić do stanu niestabilnego, ale już w kolejnej linii leczenia.

Po kolejnym cyklu w 1. linii jednak nie ma już pacjentów w stanie niestabilnym i prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia po 6 tyg. (z badań krótkoterminowych) nie ma zastosowania.

Od 2. cyklu w 1. linii pozostają jedynie pacjenci w stanie stabilnym na leczeniu, którzy nie umarli lub nie zakończyli leczenia. Ci następnie będą mogli pozostać w tym stanie, przechodzić do stanu stabilnego bez leczenia oraz stanu nawrotu lub umrzeć (tu mamy jednak wykorzystane inne prawdopodobieństwo przejścia bazujące na ryzyku zaprzestania leczenia w dłuższej perspektywie niż 6 tyg. oraz ryzyku nawrotu).

Uwaga 6

5. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5; uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1; oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice

zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 1, 2, 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$. Należy wskazać, że przyjęte przez wnioskodawcę założenia nie prowadzą, jak stwierdzono w rozdziale 2.6.3.2. do konserwatywnych oszacowań. Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że w rzeczywistości stopień przeszacowania odsetka pacjentów osiągających założony próg zwiększenia masy ciała względem wyników badania PEARL 3 wynosi 23% dla lurazydonu oraz 35% dla kwetiapiny. Zasadnym jest zatem, aby w ramach analizy wrażliwości przetestować alternatywne wartości dla tego parametru. Z uwagi zaś na powiązanie założeń dotyczących ryzyka wystąpienia cukrzycy z ryzykiem zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$, analiza wrażliwości powinna objąć również ten parametrr.

W ramach przedłożonej analizy nie określono również zakresu zmienności dla wieku pacjentów uwzględnionych w modelu. Należy zauważyć, że przyjęty średni wiek 37.2 lata jest znacząco różny od wieku wykorzystanego w modelu NICE 2014 (25 lat).

Ad.1.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne wartości parametru oszacowanego SD, na podstawie którego można było wyliczyć bezwzględne zmiany masy ciała i tym samym odsetki pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ dla poszczególnych komparatorów. Uzyskano wyniki analizy dla oszacowanego SD (4,4 kg w analizie podstawowej) różniącego się o +/- 20%. Dla SD zwiększonego o 20% stopień przeszacowania wyników odsetka pacjentów wynosi 30% dla lurazydonu i 72% dla kwetiapiny, natomiast dla SD zmniejszonego o 20% wynosi 15% dla lurazydonu i 2% dla kwetiapiny.

Ponieważ zmiana odsetków pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ ma wpływ na ryzyko cukrzycy, testowane scenariusze analizy wrażliwości uwzględniały również zmianę w obrębie tego parametru. Założenia dla scenariuszu i wyniki analizy zestawiono w poniższych tabelach (Tab. 8 - Tab. 13).

Największy wpływ na wyniki widoczny jest dla porównania z olanzapiną, podobnie jak w innych scenariuszach analizy wrażliwości w AE.

Tab. 8. Założenia testowanych scenariuszu analizy wrażliwości dot. wpływu o setka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$.

| Nazwa scenariusza | Założenie scenariusza podstawowego | Założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------|
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------|

| Nazwa scenariusza | Założenie scenariusza podstawowego | Założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|---|
| Sc SMD+ | Oszacowany SD = 4,4 kg | Oszacowany SD = 3,5 kg | Przetestowanie wpływu odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ |
| Sc SMD- | Oszacowany SD = 4,4 kg | Oszacowany SD = 5,3 kg | |

Ad.2.

W modelu ekonomicznym przyjęto średni wiek w populacji równy 37,2 lata, jako średni wiek w populacji badania PEARL 3 stanowiącego podstawowe źródło danych o skuteczności lurazydonu względem istniejącej praktyki klinicznej. W innych badaniach klinicznych średni wiek populacji wyglądał następująco:

- 36 - 42 lata: zakres średniego wieku w populacjach badań krótkoterminowych wykorzystanych w metaanalizie,
- 37 - 43 lata: zakres średniego wieku w populacjach badań długoterminowych wykorzystanych w metaanalizie,
- 41,5 lat: średni wiek w populacji badania Chrzanowski 2006,
- 40,0 - 40,9 lat: zakres średniego wieku w grupach badania CATIE.

Wobec powyższych danych wydaje się, że średni wiek w przyjętej w modelu populacji jest nawet zaniżony w stosunku do średniego wieku w pozostałych badaniach, z których dane wykorzystywano w analizie ekonomicznej. Wiek 25 lat w modelu NICE 2014 odnosi się do wieku rozpoznania schizofrenii, a nie do średniego wieku w populacjach badań klinicznych. Wobec faktu, że w analizie wykorzystujemy wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badania kliniczne należy przyjąć parametry populacji w modelu jak najbardziej zbliżone do populacji w badaniach klinicznych. Mając na uwadze wiek rozpoznania schizofrenii (25 lat) oraz maksymalny średni wiek w populacjach badań (43 lata) wydaje się, że wariant przyjęty w analizie podstawowej jest kompromisowy wobec powyższych.

Przeprowadzono dwa warianty analizy wrażliwości dla średniego wieku w populacji równego 25 lat oraz 43 lata. Wyniki scenariuszy wskazują jednak, że parametr ten nie wpływa istotnie na końcowe rezultaty i nie zmienia wniosków z analizy.

Tab. 9. Założenia testowanych scenariuszy analizy wrażliwości dot. średniego wieku w populacji.

| Nazwa scenariusza | Założenie scenariusza podstawowego | Założenie w analizie wrażliwości | Uzasadnienie |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| Sc Wiek+ | Średni wiek w populacji = 37,2 lata | Średni wiek w populacji = 25 lat | Przetestowanie wpływu średniego wieku rozpoznania schizofrenii i maksymalnego średniego wieku z badań |
| Sc Wiek- | Średni wiek w populacji = 37,2 lata | Średni wiek w populacji = 43 lata | |

Tab. 10. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.

| | Latuda | Arypirazol | Różnica Latuda vs arypirazol | Kwetiapina | Różnica Latuda vs kwetiapina | Olanzapina | Różnica Latuda vs olanzapina |
|---|--------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| Zwiększenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (+20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Zmniejszenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (-20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Średni wiek w populacji wynoszący 25 lat | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Średni wiek w populacji wynoszący 43 lata | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Tab. 11. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.

| | Latuda | Arypirazol | Różnica Latuda vs arypirazol | Kwetiapina | Różnica Latuda vs kwetiapina | Olanzapina | Różnica Latuda vs olanzapina |
|---|-----------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| Zwiększenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (+20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 88 678,88 | 87 313,87 | 1 365,01 | 86 658,25 | 2 020,64 | 83 459,74 | 5 219,14 |
| QALY | 6,66 | 6,64 | 0,02 | 6,62 | 0,04 | 6,64 | 0,02 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 64 095,4 | - | 45 063,07 | - | 235 586,6 |
| Zmniejszenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (-20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 88 606,31 | 87 236,09 | 1 370,22 | 86 547,96 | 2 058,36 | 83 314,13 | 5 292,18 |
| QALY | 6,67 | 6,65 | 0,02 | 6,64 | 0,04 | 6,67 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 67 209,94 | - | 56 073,14 | - | 885 926,25 |
| Średni wiek w populacji wynoszący 25 lat | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 93 696,72 | 92 221,66 | 1 475,06 | 91 493,80 | 2 202,92 | 87 888,72 | 5 808,00 |
| QALY | 6,74 | 6,71 | 0,02 | 6,69 | 0,04 | 6,72 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 63 356,03 | - | 50 376,62 | - | 460 344,76 |
| Średni wiek w populacji wynoszący 43 lata | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 85 280,91 | 83 952,79 | 1 328,12 | 83 308,53 | 1 972,38 | 80 283,24 | 4 997,67 |
| QALY | 6,55 | 6,53 | 0,02 | 6,51 | 0,04 | 6,53 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 68 174,95 | - | 50 723,34 | - | 357 017,04 |

Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.

| | Latuda | Arypiprazol | Różnica Latuda vs arypiprazol | Kwetiapina | Różnica Latuda vs kwetiapina | Olanzapina | Różnica Latuda vs olanzapina |
|---|--------|-------------|-------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| Zwiększenie odsetka pacjentów osiagających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (+20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Zmniejszenie odsetka pacjentów osiagających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (-20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Średni wiek w populacji wynoszący 25 lat | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Średni wiek w populacji wynoszący 43 lata | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| QALY | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ICUR [zł/QALY] | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS.

| | Latuda | Arypirazol | Różnica Latuda vs arypirazol | Kwetiapina | Różnica Latuda vs kwetiapina | Olanzapina | Różnica Latuda vs olanzapina |
|---|-----------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| Zwiększenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (+20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 92 417,28 | 91 083,09 | 1 334,19 | 90 485,99 | 1 931,29 | 87 219,97 | 5 197,31 |
| QALY | 6,66 | 6,64 | 0,02 | 6,62 | 0,04 | 6,64 | 0,02 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 62 647,99 | - | 43 070,49 | - | 234 600,89 |
| Zmniejszenie odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ (-20% oszacowanego SD) | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 92 348,16 | 91 008,83 | 1 339,32 | 90 378,23 | 1 969,92 | 87 075,72 | 5 272,44 |
| QALY | 6,67 | 6,65 | 0,02 | 6,64 | 0,04 | 6,67 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 65 694,4 | - | 53 664,08 | - | 882 621,95 |
| Średni wiek w populacji wynoszący 25 lat | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 97 585,52 | 96 146,74 | 1 438,78 | 95 480,95 | 2 104,57 | 91 795,35 | 5 790,17 |
| QALY | 6,74 | 6,71 | 0,02 | 6,69 | 0,04 | 6,72 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 61 797,62 | - | 48 127,43 | - | 458 931,8 |
| Średni wiek w populacji wynoszący 43 lata | | | | | | | |
| Koszt całkowity [zł] | 88 906,52 | 87 606,67 | 1 299,86 | 87 018,63 | 1 887,89 | 83 931,06 | 4 975,47 |
| QALY | 6,55 | 6,53 | 0,02 | 6,51 | 0,04 | 6,53 | 0,01 |
| ICUR [zł/QALY] | - | - | 66 724,31 | - | 48 550,52 | - | 355 430,77 |

Uwaga 7

W związku z niską wiarygodnością metaanalizy sieciowej, brakiem porównania bezpośredniego, wynikami przeglądu Leucht 2013 oraz podobnym profilem działania, w przypadku porównania lurazydon vs. arypiprazol, w opinii Agencji niezbędne jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej metodą minimalizacji kosztów, spełniającej zapisy § 5. ust. 3 Rozporządzenia.

W analizie ekonomicznej ocena skuteczności na podstawie badań długookresowych (porównanie pośrednie 3 badań) wskazuje na mniejsze ryzyko zaprzestania leczenia oraz nawrotu dla lurazydonu w porównaniu z arypiprazolem.

W ocenie bezpieczeństwa mniejszą szansę na wystąpienie objawów pozapiramidowych ma arypiprazol.

Z kolei, mniejsze ryzyko zwiększenia masy ciała, a tym samym powiązane z tym ryzyko cukrzycy, dotyczy z kolei lurazydonu.

Jest to typowa sytuacja - mieszanych korzyści i ryzyk, w której modelowanie ekonomiczne i uwzględnienie wpływu wszystkich tych parametrów na zysk QALY pozwala na zbalansowaną ocenę korzyści zdrowotnych.

Wyniki metaanalizy sieciowej, zamieszczonej w analizie klinicznej, wskazują na tendencje różnic w skuteczności i bezpieczeństwie obu leków, jednak w wielu punktach nie osiągnięto istotności statystycznej. Ma to w dużej mierze związek z wielkością populacji w uwzględnionych w metaanalizie badaniach klinicznych, a niekoniecznie wskazuje na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie obu leków.

Uwaga 8

Analiza wpływu na budżet

1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7, oraz prognoz o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie

- a) W scenariuszu istniejącym liczbę zrefundowanych terapii lekami przeciwpyschotycznymi II generacji oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych rocznych terapii w kolejnych latach oparto na danych z badania marketingowego „dostarczonego przez wnioskodawcę”. Podobnie jak oszacowania rocznej liczebności pacjentów leczonych lurazydonem w kolejnych latach refundacji. Przedstawienie jedynie wartości liczbowych niezbędnych do przeprowadzenia ww. kalkulacji jest niewystarczające do weryfikacji przyjętych założeń i oszacowań wnioskodawcy. Agencja zwraca także uwagę, że w BIA nie zawarto informacji z jakiego okresu pochodzi wspomniane badanie marketingowe;
- b) Nie uzasadniono założenia co do przyjętego 3-letniego horyzontu czasowego.

Ad.1.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane z badania marketingowego wnioskodawcy, które stanowi dokument wewnętrzny firmy na potrzeby analizy rynku, stąd jego wyniki nie mogą być opublikowane w domenie publicznej.

Dane wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą z 2017 r., co zostało wspomniane w raporcie BIA.

Dla potrzeb analityków AOTMiT załączamy plik Excel z danymi w wersji „surowej”.

Ad.2.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dot. analiz wpływu na budżet horyzont czasowy analizy powinien być nie mniejszy niż 2 lata od rozpoczęcia finansowania danej technologii. W przypadku leczenia schizofrenii na rynku jest znaczna ilość leków do wyboru, a zatem można przypuszczać, że wprowadzenie nowego preparatu i ponowne ustalenie się równowagi na rynku może zająć więcej czasu. Obserwując ponadto przebiegi danych rynkowych z badania marketingowego, uzyskanego od wnioskodawcy, można założyć, że 3 lata będą wystarczające do ustalenia się stanu równowagi.

Uwaga 9

Ponadto, w opinii Agencji, z uwagi na wzrost kosztów z perspektywy wspólnej, należy przedstawić również wyniki zestawienia kosztów z perspektywy pacjenta wyrażonych jako miesięczny koszt stosowania w przeliczeniu na DDD dla wszystkich leków przeciwpsychotycznych II generacji.

9.1 Miesięczny koszt stosowania leków z perspektywy pacjenta

Tab. 14. Miesięczny koszt stosowania leków przeciwpsychotycznych z perspektywy pacjenta.

| Nazwa substancji czynnej | Dzienna dawka [mg] | Średni koszt za DDD z p. pacjenta | Miesięczny koszt stosowania leków [zł]* |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|
| Lurazydon | 1 tabletki | ██████████ | ██████████ |
| Arypirazol | 15 | 0,152972029 | 4,59 |
| Kwetiapina | 400 | 0,331823864 | 9,95 |
| Olanzapina | 10 | 0,206582822 | 6,20 |
| Pozostałe leki | | | |
| Amisulpryd | 400 | 0,196466716 | 5,89 |
| Klozapina | 300 | 0,347803965 | 10,43 |
| Risperidon | 5 | 0,322708365 | 9,68 |

*Miesiąc = 30 dni (30 DDD)

Bibliografia

- CATIE** Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209-1223.
- Chrzanowski 2006** Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Dec;189(2):259-66.
- O'Day 2013** O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013 Sep 13;5:459-70.
- PEARL 3 Ext** Loebel, A., Cucchiaro, J., Xu, J., Sarma, K., Pikalov, A., & Kane, J. M. (2013). Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research*, 147(1), 95-102.
- Rajagopalan 2012** Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. DISCONTINUATION RATES AMONG ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS FOR SCHIZOPHRENIA: AN INDIRECT TREATMENT COMPARISON. *Academy of Managed Care Pharmacy Educational Conference*; 2012; Cincinnati.
- Standardy 2015** Łoza B, Murawiec S. Leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii - nowe standardy terapii. *Psychiatria* 2015; 12(3):119-127.