



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Latuda (lurasidonum)
we wskazaniu:

leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku
18 lat i starszych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.18.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	Analiza ekonomiczna
AMI	amisulpryd
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARY	arypiprazol
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAP	British Association for Psychopharmacology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression Severity of Illness
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CLO	klozapina
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCP	zasady dobrej praktyki klinicznej
HAS	Haute Autorité de Santé
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KWE	kwetiapina
KWE XR	Kwetiapina XR
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LPP	leki przeciwpsychotyczne
LUR	lurazydon
MD	Średnia różnica (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OLA	olanzapina
OPP	objawy pozapiramidowe

OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
RANZCP	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk
RIS	risperidon
RR	ryzyko względne
Rozporządzenie ws. Analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. Wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SER	sertindol
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	standaryzowana średnia różnic
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa 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)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
WFSBP	World Federation of the Societies of Biological Psychiatry
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
ZIP	zyprazydon
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	67
5.4.	Komentarz Agencji	70
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	77
6.3.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
11.	Kluczowe informacje i wnioski	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	94
14.	Źródła	95
15.	Aneks I	98
16.	Aneks II	100
17.	Załączniki	102

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia przekazujących kopię wniosków wraz z analizami

28.09.2018 r.
PLR.4600.3493.2018.4.PB
PLR.4600.3494.2018.3.PB
PLR.4600.3495.2018.3.PB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108670;
- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108762;
- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108878;

Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl. –
 - Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl. –
 - Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
-

Podmiot odpowiedzialny:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia 70,

00181 Rzym, Włochy.

Wnioskodawca:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

ul. Podleśna 83,

05-552 Łazy, Polska.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 28 września 2018 r., znak PLR.4600.3493.2018.4.PB, PLR.4600.3494.2018.3.PB, PLR.4600.3495.2018.3.PB (data wpływu do AOTMiT 28 września 2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108670;
- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108762;
- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108878;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25 października 2018 r., znak OT.4330.18.2018.JW_AKa.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.3493.2018.7.MK, PLR.4600.3494.2018.7.MK, PLR.4600.3495.2018.7.MK z dnia 15.11.2018 r. przekazano do Agencji postanowienia o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Latuda.

Pismami Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.3493.2018.9.MK, PLR.4600.3494.2018.9.MK, PLR.4600.3495.2018.9.MK z dnia 28.11.2018 r. przekazano do Agencji postanowienia o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Latuda.

W dniu 29.11.2018 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z zaktualizowanymi analizami.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza kliniczna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.4330.18.2018.JW_AKa.2. [REDACTED]

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*	Latuda, tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., EAN 5909991108670; Latuda, tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., EAN 5909991108762; Latuda, tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., EAN 5909991108878.
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	N05AE05 Środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne
Substancja czynna	Lurazydon
Wnioskowane wskazanie	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa lurazydonu wynosi 37 mg raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 148 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 148 mg. Pacjenci stosujący dawki większe niż 111 mg raz na dobę, którzy przerwali leczenie na dłużej niż 3 dni, powinni wznowić leczenie od dawki 111 mg raz na dobę, stopniowo zwiększając ją do uzyskania dawki optymalnej. W przypadku pozostałych dawek, pacjenci mogą wznowić leczenie w dotychczas stosowanej dawce bez konieczności stopniowego dochodzenia do wcześniejszej dawki.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT _{2A} i 5-HT ₇ z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α _{2c} i α _{2a} , wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT _{1A} , wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.

Każda tabletki 18,5 mg zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 18,6 mg lurazydonu. Każda tabletki 37 mg zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 37,2 mg lurazydonu. Każda tabletki 74 mg zawiera chlorowodorek lurazydonu odpowiadający 74,5 mg lurazydonu. Pozostałe składniki to: mannitol, skrobia żelowana, kroskarmeloza sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian (E 470b), tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, żelaza tlenek żółty (E 172) (w tabletkach 74 mg), indygotyna (E 132) (w tabletkach 74 mg) oraz wosk Carnauba (E 903).

Źródło: ChPL Latuda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Europie: 21 marca 2014
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Latuda, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/latuda> (data dostępu: 15 listopada 2018 r.)

Należy zauważyć, że w ChPL Dipperam oraz w obwieszczeniu Prezesa URPL widnieją różne podmioty odpowiedzialne. Takeda Pharma była odpowiedzialna za wprowadzanie produktu leczniczego Latuda na rynek europejski do 2015 roku. Po zakończeniu współpracy zadania te zaczęła realizować firma Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd. Natomiast w grudniu 2017 roku podpisano porozumienie, na mocy którego za wprowadzanie produktu leczniczego Latuda na rynki 29 krajów europejskich (w tym polski) odpowiada firma Angelini.

Źródło: Raport AOTMiT OT.4311.2.2018

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Latuda 74 mg podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji w celu określenia zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu: schizofrenia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. W uzasadnieniach podano, że lurazydon ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa od większości pozostałych leków m.in. w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc, ale cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania objawów pozapiramidowych. Natomiast skuteczność lurazydonu jest niższa względem większości innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.

Szczegóły stanowiska RP i Prezesa AOTMiT dla lurazydonu przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto w 2015 roku Agencja oceniała także lek Abilify Maintena (arypiprazol) o przedłużonym uwalnianiu we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego „schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”. Stanowisko RP w powyższej sprawie było pozytywne. Rada Przejrzystości w uzasadnieniu podała, że dowody naukowe wskazują na podobną skuteczność leku w porównaniu do innych neuroleptyków atypowych, a profil bezpieczeństwa jest akceptowalny i zbliżony do innych leków przeciwpsychotycznych II generacji. Natomiast rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który będzie zapewniać obniżenie kosztów terapii arypiprazolem o przedłużonym uwalnianiu do kosztu terapii arypiprazolem w postaci doustnej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Latuda, tabletki powlekane 75 mg we wskazaniu: schizofrenia, pod warunkiem refundowania opakowań o najniższej cenie za tabletkę 74 mg.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p><i>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność leku w kontroli objawów psychotycznych na poziomie porównywalnym do innych leków przeciwpsychotycznych, przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Lurazydon wskazuje znamienne przewagę w zakresie niższego przyrostu masy ciała, wzrostu poziomu prolaktyny czy wydłużenia odstępu QTc, natomiast cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania objawów pozapiramidowych.</i></p> <p><i>Wytyczne leczenia schizofrenii nie określają sekwencji stosowania poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, zalecają stosowanie leków II generacji o szerokim spektrum działania, będących lepiej tolerowanymi od leków klasycznych I generacji.</i></p>
<p>Rekomendacja nr 30/2018 Prezesa AOTMiT z dnia 10 kwietnia 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wytyczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurazydon. Wytyczne wskazują na konieczność kierowania się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • 18,5 mg: [redacted] PLN • 37 mg: [redacted] PLN • 74 mg: [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

*Zgodnie z ChPL Latuda oceniany produkt leczniczy wskazany jest do leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje cały zakres zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z ChPL Latuda, lek ten przeznaczony jest do leczenia schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Latuda, będzie on dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową, na podstawie art. 14 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji (lek ten wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni a jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę).

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1, leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych mogą być kwalifikowane do kategorii odpłatności „bezpłatne”. Niemniej jednak zgodnie z aktualną praktyką MZ, leki we wskazaniu „schizofrenia” są kwalifikowane do odpłatności ryczałt.

W związku z powyższym przyjęta przez wnioskodawcę kategoria dostępności jest prawidłowa.

Szczegółowe informacje na temat przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

Grupa limitowa

Dla leku Latuda wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z obecną praktyką Ministerstwa Zdrowia tworzone są odrębne grupy limitowe dla każdej substancji czynnej stosowanej we wskazaniu „schizofrenia”. Dotyczy to również leków przeciwpsychotycznych refundowanych w inaczej zdefiniowanych wskazaniach. Istnieją jednak wyjątki – są to dwie grupy: 178.1, Leki przeciwpsychotyczne - kłozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne oraz 178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu. W związku z podobnym profilem działania lurasidonu i aripiprazolu, zwłaszcza w zakresie wpływu na masę ciała pacjentów, zasadnym wydaje się rozważanie możliwości umieszczenia tych dwóch leków we wspólnej grupie limitowej, czyli dołączenie leku Latuda do grupy 178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol.

Proponowana cena

Zaproponowane CZN leku Latuda (cena jest jednakowa dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku) są tożsame z odpowiednimi minimalnymi i maksymalnymi CZN uzyskanymi na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku zadeklarowanymi przez wnioskodawcę.

Proponowana CZN (tj. ████████ PLN) jest niższa od cen dot. produktu leczniczego Latuda w dawce 74 mg podanych w raporcie Agencji OT.4311.2.2018. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby realizacji przywołanego raportu, ceny hurtowe podane przez hurtownie farmaceutyczne wynosiły 690 PLN za opakowanie zawierające 28 tabl. i 5 250 PLN za 30 tabl.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Schizofrenia ICD-10 F20

Na podstawie raportu Agencji nr OT.4311.2.2018 Latuda (lurasidonum).

Definicja

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

Źródło: Meder 2004, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Etiologia i patogeneza

W patogenezie schizofrenii czynniki środowiskowe współdziałają z predyspozycjami genetycznymi. Na obecnym poziomie nauki zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne nie są jednoznacznie określone. Wśród czynników środowiskowych wymienia się:

- czynniki fizyczne,
- czynniki psychologiczne,
- czynniki społeczne.

Za genetycznym uwarunkowaniem schizofrenii przemawia znacznie zwiększone ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych. Obecnie wiadomo, że nie jest to na pewno dziedziczenie jednogenne. Za najbardziej prawdopodobny uważa się związek schizofrenii z genem COMPT (gen katecholo-O-metylotransferazy). Udowodniono również asocjację z genami neuroreguliny 1, dysbindyny, dehydrogenazy prolinowej, D-amionooksydazy, genem regulatorowym białka G i genem G 72. Istnieje również kilka poważnych hipotez rozwoju schizofrenii związanych z substancjami chemicznymi obecnymi w mózgu, takimi jak dopamina, serotonina, glutaminian, asparaginian czy fosfolipidy. Powstała również neurorozwojowa hipoteza schizofrenii, która wyjaśnia powiązanie schizofrenii z problemami okołoporodowymi.

Źródło: Wright 2008, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Rozpoznanie

Według klasyfikacji ICD-10 kryteria diagnostyczne schizofrenii (ICD-10: F20) są następujące:

- Co najmniej jeden z zespołów wymienionych w punkcie 1, lub co najmniej dwa z objawów wymienionych w punkcie 2 – jeżeli występują przez większość czasu trwania epizodu psychiatrycznego, który utrzymuje się co najmniej jeden miesiąc (lub okresowo w ciągu większości dni tego okresu)
 1. a. echo, nasyłanie, zabieranie, rozgłaśnianie myśli
 - b. urojenia oddziaływania, wpływu, o władnięciu
 - c. omamy słuchowe komentujące, dyskutujące w 3 os. lub inne głosy omamowe pochodzące z jakiejś części ciała
 - d. utrwalone urojenia innego rodzaju (niedostosowane kulturowo)
 - 2. a. utrwalone omamy z jakiegokolwiek zmysłu, jeżeli występują każdego dnia przez co najmniej miesiąc i towarzyszą im urojenia
 - b. neologizmy, przerwy, wstawki w toku myślenia prowadzące do rozkojarzenia
 - c. zachowania katatoniczne
 - d. objawy ubytkowe
- W diagnostyce schizofrenii należy wykluczyć stan maniakalny, depresyjny oraz wykluczyć związek zaburzenia z chorobą mózgu, zatruciem, uzależnieniem lub odstawieniem substancji psychoaktywnej.

Źródło: Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Istnieje wiele cech klinicznych schizofrenii, jednak występowanie równocześnie więcej niż kilku objawów jest rzadko spotykane. Do objawów schizofrenii zalicza się: urojenia, omamy, formalne zaburzenia myślenia, objawy oddziaływania z zewnątrz, zaburzenia afektu, zaburzenia ruchowe, deficyty poznawcze, zaburzenia funkcjonowania społecznego, rzadziej: obsesje, kompulsje, zachowania agresywne, napady drgawkowe, śpiączki, czy zatrucie wodne (u pacjentów pijących nadmierną ilość wody). Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne (wytwórcze) i negatywne (ubytkowe), które zmniejszają zdolności normalnego zachowania.

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 nie postępującym pomiędzy epizodami - w 8% przypadków,
- Nawracające epizody ze znacznymi objawami zaburzeń o charakterze postępującym pomiędzy epizodami - w 35% przypadków.

Schizofrenia często współwystępuje z chorobami somatycznymi oraz innymi zaburzeniami psychicznymi. Pacjenci psychiatryczni częściej niż przedstawiciele populacji ogólnej chorują na schorzenia układu oddechowego – przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), niedoczynność tarczycy oraz zapalenie wątroby typu C. Duża część pacjentów cierpiących z powodu tej psychozy jest uzależniona od alkoholu, nikotyny lub kanabinoidów. Wiele danych wskazuje na współwystępowanie schizofrenii oraz cukrzycy i zespołu metabolicznego.

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

Źródło: Meder 2004, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

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.

Schizofrenia pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej. Nowoczesna farmakoterapia wraz z podejściem rehabilitacyjnym umożliwia obecnie wywieranie korzystnego wpływu na przebieg naturalny procesu chorobowego redukując częstość nawrotów, ograniczając ryzyko nasilania się stygmatyzujących objawów ubytkowych oraz minimalizując konsekwencje somatyczne chorób współwystępujących. Wysoki udział kosztów społecznych związanych ze schizofrenią odnosi się zarówno do kosztów bezpośrednich, ale przede wszystkim do kosztów pośrednich. Ważnym elementem tych kosztów jest ograniczenie produktywności chorych poprzez utratę pracy. Prawidłowa opieka nad chorym ze schizofrenią obok typowo medycznych działań powinna skupić się także na podtrzymywaniu pacjenta w rolach społecznych od momentu rozpoznania, m.in. poprzez umożliwienie dalszej edukacji i utrzymanie się na rynku pracy.

Źródło: Meder 2004, Biała Księga 2011, Wright 2008, Kiejna 2014, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

Leczenie

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii, a hospitalizacja może mieć pozytywny wpływ na przebieg terapii. 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. Najistotniejszą grupą leków stosowaną w ramach leczenia schizofrenii są leki przeciwpsychotyczne. Leki te można przyporządkować do dwóch grup:

- leki pierwszej generacji (typowe), np. haloperidol,
- leki drugiej generacji (atypowe), w tym olanzapina, kwetiapina, rysperydon, amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, zyprazydon, sertindol i lurasidon.

Przewagą stosowania leków atypowych nad lekami typowymi jest fakt, iż są one skojarzone z rzadszym występowaniem działań niepożądanych. Ponadto leki atypowe mogą być skuteczniejsze wobec objawów negatywnych i afektywnych.

Oprócz produktów leczniczych w formie doustnej, które są pierwszą linią leczenia, stosowane są również leki w postaci iniekcji domięśniowych. Iniekcje o szybkim działaniu stosowane są u pacjentów, którzy są w stanie pobudzenia lub nie wyrażają zgody na stosowanie leków doustnych. Iniekcje o przedłużonym działaniu (depot) zaleca się u pacjentów, którzy nie stosują się do długotrwałej, profilaktycznej farmakoterapii.

Uzupełnieniem leczenia przeciwpsychotycznego w przypadku pacjentów z pobudzeniem lub z objawami lęku może być zastosowanie benzodiazepin, a u pacjentów z komponentem afektywnym – litu. Chorzy na schizofrenię, u których zaobserwowano depresję postschizofreniczną powinni być leczeni przeciwdepresyjnie (w tym terapią elektrowstrząsową).

Pacjent z przypisanym skutecznym leczeniem podtrzymującym może zostać wypisany ze szpitala i rozpocząć terapię pozafarmakologiczną, czyli: psychoedukację, psychoterapię czy działania społeczne.

Źródło: Wright 2008, AWA Xeplion (AOTMiT-OT-4350-19/2015)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie danych NFZ (2015-2017) dotyczących liczebności populacji chorych ze schizofrenią ujętych w raporcie OT.4331.2.2018 (Latuda – import docelowy).

Wg danych NFZ, liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym schizofrenia wynosiła w 2015 roku 189 631 osób, w 2016 r. 188 268, a w 2017 – 178 642. U ponad 75% pacjentów z tej grupy zrefundowano przynajmniej jeden lek przeciwpsychotyczny II generacji (AMI – amisulpryd, ARY – aripiprazol, CLO – kłozapina, OLA – olanzapina, KWE – kwetiapina, RIS – rysperydon, SER – sertindol, ZIP – zyprazydon). Natomiast u około 45% chorych z rozpoznaniem F20, zrefundowano tylko jeden lek z tej grupy.

Tabela 6. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) w latach 2015-2017 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	Rok	2015	2016	2017
Ogółem		189 631	188 268	178 642
u których zrefundowano przynajmniej jeden lek lub więcej spośród AMI, ARY, CLO, KWE, OLA, RIS, SER, ZIP		142 913	144 270	140 271

Liczba pacjentów	Rok	2015	2016	2017
u których zrefundowano tylko jeden lek spośród AMI, ARY, CLO, KWE, OLA, RIS, SER, ZIP		88 016	84 425	79 212
u których zrefundowano dwa leki spośród AMI, ARY, CLO, KWE, OLA, RIS, SER, ZIP		43 274	45 944	47 150
u których zrefundowano trzy i więcej leków spośród AMI, ARY, CLO, KWE, OLA, RIS, SER, ZIP		11 623	13 901	13 909

AMI – amisulpryd, ARY – aripiprazol, CLO – klozapina, OLA – olanzapina, KWE – kwetiapina, RIS – rysperydon, SER – sertindol, ZIP – zyprazydon

Źródło: Raport OT.4331.2.2018

Z danych przedstawionych w tabeli poniżej wynika, że u pacjentów z rozpoznaniem F20 w 2017 roku najczęściej zrefundowano produkty lecznicze zawierające kwetiapinę i olanzapinę, najrzadziej natomiast leki zawierające sertindol i zyprazydon.

Tabela 7. Liczba pacjentów powyżej 18 r.ż., u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające: AMI, ARY, CLO, KWE, OLA, RIS, SER, ZIP w latach 2015-2017 wg danych NFZ

Liczba pacjentów ≥ 18 r. ż.	Rok	2015	2016	2017
u których zrefundowano AMI	ogółem	22 376	21 328	21 411
	z rozpoznaniem F20*	18 027	17 038	16 401
u których zrefundowano ARY	ogółem	31 940	46 247	52 195
	z rozpoznaniem F20*	22 301	32 023	34 650
u których zrefundowano CLO	ogółem	27 424	27 879	28 064
	z rozpoznaniem F20*	19 969	20 255	19 898
u których zrefundowano OLA	ogółem	118 792	119 046	120 235
	z rozpoznaniem F20*	81 066	81 017	79 034
u których zrefundowano KWE	ogółem	145 711	171 574	194 241
	z rozpoznaniem F20*	30 467	31 043	30 330
u których zrefundowano RIS	ogółem	61 560	61 474	61 454
	z rozpoznaniem F20*	37 963	37 944	36 341
u których zrefundowano SER	ogółem	699	657	599
	z rozpoznaniem F20*	508	471	414
u których zrefundowano ZIP	ogółem	1 767	1 533	1 493
	z rozpoznaniem F20*	1 411	1 195	1 124

AMI – amisulpryd, ARY – aripiprazol, CLO – klozapina, OLA – olanzapina, KWE – kwetiapina, RIS – rysperydon, SER – sertindol, ZIP – zyprazydon

źródło: raport OT.4331.2.2018

* rozpoznanie główne lub współistniejące; w piśmie znak: DGL.036.6.2018 2018.9301.MB z dn. 13 lutego 2018 r. NFZ wskazał następujące ograniczenie dotyczące połączenia rozpoznań z refundacją produktów leczniczych: „zakres danych gromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w aspekcie realizacji recept lekarskich wynika z rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich. Dane, które zawiera recepta lekarska nie zawierają informacji o kodzie rozpoznania, na jaki został zaordynowany lek, stąd zakres informacji, do którego przekazywania zobligowana jest apteka, uregulowany został rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie informacji gromadzonych przez apteki oraz informacji przekazywanych Narodowemu Funduszowi Zdrowia (...). Natomiast dane dotyczące kodów rozpoznań, tj. przyczyny przyjęcia przez lekarza ubezpieczonego gromadzone są na podstawie z dnia 20 czerwca 2008 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji gromadzonych przez świadczeniodawców, szczegółowego rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...). Przyjęto założenie, że rozpoznanie postawione przez lekarza w danym roku jest adekwatne dla refundacji leku w danym roku, natomiast wyniki te mogą okazać się zaniżone, ponieważ część pacjentów korzystając z porad prywatnych realizuje recepty refundowane (...)”.

Prof. Siwek oszacowania populacji docelowej oparł na danych statystycznych z 2009 roku, zgodnie z którymi liczba chorych w Polsce wynosi 343,7/100 000, czyli 108 310 os. (liczba osób > 18 r.ż. 31 512 906, dane GUS 2017). Natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 40,7/100 000 os. (12 826 os.). W związku z tym, że dane pochodzą z 2009 r. mają one jedynie charakter poglądowy.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na podstawie raportu Agencji nr OT.4311.2.2018 Latuda (lurasidonum).

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 29-30.10.2018 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (https://www.tripdatabase.com);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych związanych z psychiatrią:
 - Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (<http://www.psychiatria.org.pl/>)
 - The European Psychiatric Association (<http://www.europsy.net/>)
 - The World Psychiatric Association (<http://www.wpanet.org/>)
 - World Federation of Societies of Biological Psychiatry (<http://www.wfsbp.org/home.html>)
- wyszukiwarka www.google.com.

Wykorzystano słowa kluczowe: schizofrenia, schizofrenia. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

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 się 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 lurasidon (brytyjskie BAP 2016), czy też haloperidol, amisulpryd oraz asenapina (brytyjskie BAP 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd postępowania w schizofrenii wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Standardy 2015 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego schizofrenii</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu schizofrenii</u></p> <p>(...) Lekami z wyboru są u tych chorych LPIIG (...):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mają szerokie spektrum działania (na objawy pozytywne, negatywne, afektywne); - mają korzystny wpływ na funkcje poznawcze (a przynajmniej ich nie pogarszają); - są lepiej tolerowane niż leki klasyczne; - są chętniej przyjmowane przez chorych (a więc lepsza jest współpraca chorych w leczeniu) - uważa się, że mają pewne działania „neuroprotektoryjne” (np. oszczędzają substancję szarą u chorych w I epizodzie). (...) <p><u>Farmakoterapia kolejnego epizodu schizofrenii</u></p> <p>(...) Jeżeli założyć, że uprzedni i obecny epizod schizofrenii mają podobny obraz kliniczny, uprzednie dobre</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>doświadczenia w stosowaniu konkretnego LPP mogą skutkować wyborem tego samego leku w terapii obecnego epizodu. (...) Natomiast jeśli obecny obraz kliniczny epizodu schizofrenii sugeruje wybór jakiegoś LPP, należy ten lek zastosować, niezależnie od historycznych uwarunkowań uprzedniego leczenia. Wskazuje to, że preferencja wyboru LPP zależy przede wszystkim od stanu klinicznego chorego. W odróżnieniu od leczenia pierwszego epizodu schizofrenii farmakoterapia kolejnego epizodu nie wymaga bezwzględnego zastosowania LPIIG – zarówno leki klasyczne jak i LPIIG powinny być brane pod uwagę. (...)</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące:</u></p> <p>(...) W leczeniu podtrzymującym stosuje się ten lek, dzięki któremu podczas terapii uzyskano poprawę stanu chorego. (...)</p> <p><u>Leczenie zaostrzenia schizofrenii:</u></p> <p>Jeżeli (...) przeprowadzona weryfikacja dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego nie spowoduje poprawy stanu chorego, należy podjąć decyzję o zmianie terapii. Dyskusja, czy w zapobieganiu nawrotom schizofrenii lepiej stosować LPIIG czy klasyczne LPP, nie została definitywnie rozstrzygnięta, jakkolwiek przegląd dostępnych danych wskazuje na pewne zalety LPIIG. (...)</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego:</u></p> <p>(...) Najpierw należy ocenić wskazania do zmiany leków antypsychotycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niedostateczna skuteczność lub brak skuteczności (...) - nietolerancja leku (...) – działania niepożądane są tak nasilone i uciążliwe, że uniemożliwiają kontynuowanie jego podawania (...). <p>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego jest zawsze obciążona pewnym ryzykiem niepowodzenia lub przejściowego pogorszenia stanu chorego. (...)</p> <p><u>Szczególne sytuacje kliniczne</u> – postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych:</p> <p>(...) <u>Przyrost masy ciała</u> może wystąpić w trakcie stosowania większości leków przeciwpsychotycznych, zarówno klasycznych jak i LPIIG (...). Ze wzrostem masy ciała, zmianami stężenia glukozy oraz lipidów wiąże się pojęcie zespołu metabolicznego (...). Gdy przyrost masy ciała nie jest kontrolowany, a przede wszystkim nieakceptowany przez pacjenta, wskazana jest zamiana na lek o odpowiedniejszym profilu działania. Jeżeli stosowany u chorego LPP jest jedynym właściwym dla niego lekiem, można do zmniejszonej dawki tego preparatu dołączyć inny LPP, o niskim ryzyku powodowania zaburzeń metabolicznych (np. arypiprazol lub ziprasidon w niedużej dawce) (...)</p>
<p>WFSBP 2013 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>[Zalecenia przytoczono za polskim omówieniem wytycznych WFSBP 2013 – Jaeschke 2015 zamieszczonym na portalu www.mp.pl]</p> <p><u>Najważniejsze zasady leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – U wszystkich chorych na schizofrenię zaleca się prowadzenie leczenia długoterminowego – Stosowanie leków przeciwpsychotycznych (LPP) jest terapią I wyboru. – Po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej u chorego z ostrym epizodem psychotycznym należy kontynuować leczenie z użyciem LPP przez ≥6 miesięcy. W tym czasie nie powinno się zmniejszać dawki leku (gdyż grozi to zaostrzeniem objawów lub nawrotem epizodu psychotycznego). – W ramach terapii podtrzymującej należy stosować LPP w standardowych dawkach (...). <p><u>Podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania klasycznych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zarówno klasyczne, jak i atypowe LPP skutecznie zapobiegają zaostrzeniom schizofrenii i dlatego wszystkim osobom z rozpoznaniem tej choroby należy zalecać ich przyjmowanie, dokonując wyboru leku, trzeba kierować się indywidualnymi przesłankami (przede wszystkim danymi z wywiadu na temat występowania działań niepożądanych LPP oraz preferencjami chorego) (1, GCP) • U chorych wymagających leczenia długoterminowego klasyczne LPP podobnie skutecznie zmniejszają nasilenie objawów schizofrenii, jak leki atypowe (1) • Niektóre atypowe LPP mogą: <ul style="list-style-type: none"> skuteczniej ograniczać ryzyko zrezygnowania z terapii lub wystąpienia zaostrzenia objawów schizofrenii (3); skuteczniej zmniejszać nasilenie objawów negatywnych (w leczeniu długoterminowym) (4); wiązać się z mniejszym ryzykiem rozwinięcia się OPP (a zwłaszcza późnych dyskinez) (4). • Ponieważ spośród wszystkich działań niepożądanych LPP największy wpływ na jakość życia chorych mają zaburzenia metaboliczne oraz późne dyskinezy, to należy regularnie oceniać występowanie (oraz stopień nasilenia) tych powikłań (4) • Jeśli dany LPP okazał się skuteczny w terapii ostrej fazy, to powinno się go stosować również w leczeniu podtrzymującym (GCP) <p><u>Zasady postępowania w przypadkach wystąpienia powikłań terapii przeciwpsychotycznej</u></p> <p><u>Ostre dystonie</u></p> <p>- (...) W ramach profilaktyki ostrych dystonii należy stosować LPP o małym potencjale wywoływania OPP (rozpoczynając od niewielkich dawek leku). Dawkę LPP należy zwiększać powoli.</p> <p><u>Parkinsonizm</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>– Stosowanie LPP o niewielkim potencjale wywoływania OPP pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów parkinsonowskich. Na początku leczenia należy korzystać z małych dawek leku.</p> <p>– W przypadku rozwinięcia się parkinsonizmu należy zmniejszyć dawkę LPP lub wdrożyć leczenie z użyciem atypowego LPP (dane kasy C; stopień siły zalecenia: 4.). (...)</p> <p><u>Akazyzja</u></p> <p>– Akazyzja rozwija się zazwyczaj w początkowej fazie terapii przeciwpsychotycznej lub w wyniku zamiany dotychczas stosowanego LPP na inny. (...)</p> <p>– Dokonując wyboru LPP, trzeba zwracać uwagę na jego potencjał wywoływania akazyzji. Stopniowe zwiększanie dawki leku pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego. (...)</p> <p><u>Późne dyskinezy</u></p> <p>– Stosowanie atypowych LPP wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez niż w przypadku leków klasycznych (dane kategorii A; stopień siły zalecenia: 1.).</p> <p>– U osób, u których rozwinęły się późne dyskinezy, zaleca się zamianę klasycznego LPP na atypowy (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.). Można także rozważyć rozpoczęcie terapii z użyciem klozapiny (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.). (...)</p> <p><u>Złośliwy zespół neuroleptyczny</u></p> <p>Wprawdzie obraz kliniczny NMS u chorych przyjmujących klasyczne LPP jest podobny jak u pacjentów stosujących leki atypowe, ale w tej pierwszej grupie ryzyko zgonu jest istotnie większe (16,3% vs 3,0%).</p> <p>– Dotychczas przeprowadzono niewiele poprawnych metodologicznie badań na temat NMS, co znacznie utrudnia sformułowanie jednoznacznych zaleceń.</p> <p>– Podstawową zasadą leczenia chorych z NMS jest przerwanie stosowania LPP oraz wszelkich innych leków mogących przyczynić się do wystąpienia tego zespołu (np. węglanu litu lub leków przeciwdepresyjnych).</p> <p><u>Napady padaczkowe</u></p> <p>– (...) Należy rozważyć zmniejszenie dawki LPP, a u pacjentów stosujących klozapinę lub zotepinę warto uwzględnić możliwość zamiany na inny LPP.</p> <p><u>Otyłość, nadwaga lub inne zaburzenia metaboliczne</u></p> <p>– (...) niemal wszystkie LPP mogą powodować zwiększenie masy ciała (zaś skala tego problemu jest tym większa, im dłużej stosuje się te leki) (...)</p> <p>– Chorzy na schizofrenię cierpiący z powodu nadwagi, otyłości lub innych zaburzeń metabolicznych mogą odnosić korzyści z interwencji psychospołecznych (diety lub terapii behawioralnej). Należy zachęcać ich również do podejmowania aktywności fizycznej oraz doprowadzenia samoobserwacji (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.).</p> <p>– Eksperci WFSBP zalecają stosowanie LPP o stosunkowo niewielkim potencjale wywoływania zaburzeń metabolicznych, np. aripiprazolu (dane kategorii A; stopień siły zalecenia: 2.) lub zyprazydonu (dane kategorii B; stopień siły zalecenia: 3.). Podejmując decyzję o zamianie dotychczas stosowanego LPP na inny, również należy uwzględnić to kryterium.</p> <p><u>Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego</u></p> <p>Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego mogą wystąpić w przebiegu terapii z użyciem dowolnego LPP, zaś prawdopodobieństwo ujawnienia się takich efektów zależy od dawki leku.</p> <p>W ramach profilaktyki zaburzeń rytmu serca eksperci WFSBP zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> – przeprowadzanie oceny czynników ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia (...) - wybieranie LPP o niewielkim wpływie na długość odcinka QT, (...) - niestosowanie leków mogących przyczynić się do wydłużenia odcinka QT. <p><u>Hipotonia ortostatyczna</u></p> <p>– należy wybierać LPP wykazujące słabe działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów adrenergicznych α; podejmując decyzję o zamianie dotychczas stosowanego LPP na inny, również należy uwzględnić ten aspekt profili farmakodynamicznych leków z omawianej grupy.</p> <p><u>Hiperprolaktynemia oraz zaburzenia seksualne</u></p> <p>W przypadku rozpoznania hiperprolaktynemii u chorego przyjmującego LPP należy: (...)</p> <p>– rozważyć dokonanie zamiany dotychczas stosowanego LPP na lek o mniejszym potencjale wywoływania hiperprolaktynemii (dane kategorii C; stopień siły zalecenia: 4.).</p> <p>Poziom dowodów naukowych (kategoria danych): A. dane pochodzące z ≥ 2 badań z randomizacją (RCT) przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, lub dane pochodzące z ≥ 1 RCT z zastosowaniem leczenia aktywnego w grupie kontrolnej; B. dane pochodzące z ≥ 1 RCT z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej; C. dane pochodzące z badań przeprowadzonych bez grupy kontrolnej (również z opisów przypadków) lub opinie ekspertów; D. sprzeczne wyniki RCT; E. wyniki RCT wskazujące na nieskuteczność danej metody leczenia; F. brak danych.</p> <p>Siła zaleceń: 1) dane naukowe kategorii A, wskazujące na zachęcający bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem danej metody leczenia; 2) dane naukowe kategorii A, wskazujące na niejednoznaczny bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem danej metody leczenia; 3) dane naukowe kategorii B; 4) dane naukowe kategorii C; 5) dane naukowe kategorii D.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>WHO mhGAP 2015 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaburzeń psychicznych, neurologicznych i związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych</p> <p>Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (z wyjątkiem klozapiny, która jest wskazana w leczeniu psychoz opornych na leczenie) mogą być stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych (w tym schizofrenii). Zaden z leków tej grupy nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać się na dostępności leku, koszcie terapii, preferencjach pacjenta i możliwych działaniach niepożądanych poszczególnych leków.</p> <p>Siła rekomendacji: niska (<i>low</i>)</p> <p>Jakość dowodów: warunkowa (<i>conditional</i>)</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Mimo niskiej jakości dowodów naukowych, korzyści wynikające ze stosowania leków antypsychotycznych drugiej generacji przeważają nad zdarzeniami niepożądanymi przy braku klinicznie istotnych różnic między poszczególnymi interwencjami w porównaniach bezpośrednich. W leczeniu długoterminowym są bezpieczne, a wątpliwości związane z ich tolerancją wynikają z charakteru leczenia przeciwpsychotycznego.</p> <p>Istotnym aspektem przy stosowaniu zaleceń są niedogodności towarzyszące przyjmowaniu leków wynikające z konieczności stałego klinicznego i laboratoryjnego monitorowania leczenia.</p> <p>W dokumencie rekomendacje oznaczano jako silne (<i>strong</i>) lub warunkowe (<i>conditional</i>). Określenie rekomendacji jako warunkowa sugeruje mniejszą pewność co do jakości dowodów naukowych, zmienności wartości, preferencji czy przestrzegania zaleceń, co może prowadzić do zaistnienia okoliczności, w których rekomendacja nie będzie miała zastosowania.</p>
<p>NICE 2014 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku nr 2 do wytycznych</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/appendices-112-pdf-490503566</p>	<p>Wytyczne dotyczące zapobiegania i leczenia psychozy i schizofrenii (CG178)</p> <p><u>Pierwszy epizod psychotyczny</u></p> <p>Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne z powiązaniem z interwencjami psychologicznymi.</p> <p>Wybór leczenia przeciwpsychotycznego powinien być dokonany wspólnie przez świadczeniobiorcę i specjalistę w zakresie ochrony zdrowia, biorąc pod uwagę stanowisko opiekunów, jeśli zgadza się na to świadczeniobiorca. Pacjentowi należy dostarczyć odpowiednich informacji o prawdopodobnych korzyściach i potencjalnych efektach ubocznych każdego z leków, w tym efektach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metabolicznych (z uwzględnieniem przyrostu masy ciała i cukrzycy) - pozapiramidowych (z uwzględnieniem akatyzy, dyskinezy i dystonii) - sercowo-naczyniowych (z uwzględnieniem wydłużenia odcinka QT) - hormonalnych (z uwzględnieniem wzrostu poziomu prolaktyny) - pozostałych (z uwzględnieniem negatywnych doświadczeń osobistych pacjentów) <p><u>Zaostrzenie objawów lub nawrót epizodu psychotycznego</u></p> <p>Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne w powiązaniu z interwencjami psychologicznymi.</p> <p>U pacjentów z zaostrzeniem objawów lub nawrotem epizodu psychotycznego należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne lub dokonać weryfikacji aktualnej farmakoterapii. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychotycznym. Należy wziąć pod uwagę odpowiedź kliniczną i efekty uboczne aktualnej i wcześniejszej farmakoterapii.</p> <p><u>Zapobieganie nawrotom i dalsza opieka nad pacjentem</u></p> <p>Co roku należy dokonać weryfikacji leczenia przeciwpsychotycznego, w tym odnoszonych przez pacjenta korzyści i efektów ubocznych leczenia.</p> <p>Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychotycznym. Nie należy stosować rutynowo okresowego podawania leków. Należy rozważyć zastosowanie leczenia depot/iniekcji długodziałających u pacjentów, którzy preferują takie leczenie po wystąpieniu ostrego epizodu schizofrenii lub jeśli w terapii priorytetem jest zapobieganie niestosowaniu się przez pacjentów do zaleceń dotyczących leczenia.</p> <p><u>Terapia w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie</u></p> <p>Przy braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie mimo kolejnego zastosowania odpowiednich dawek przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych należy zaoferować pacjentom leczenie klozapiną.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania lurasidonu. Według opublikowanego pół roku po wytycznych opracowania streszczającego dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania lurasidonu w schizofrenii (ESNM48) prawdopodobnie lurasidon może być dodatkową opcją terapeutyczną wśród istniejących leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Należy jednak zwrócić uwagę, że lek ten nie został oceniony w ramach oceny technologii medycznych dokonywanych przez NICE.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BAP 2016 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje o konfliktach interesów dostępne do wglądu w BAP, przemysł farmaceutyczny nie był w jakikolwiek sposób powiązany z powstaniem wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przypadkach przybierania na wadze, zaburzeń metabolicznych i ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z psychozą i leczeniem przeciwpsychotycznym</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego (antipsychotic switching)</u></p> <p>Ekstrapolacja dowodów naukowych sugeruje, że należy rozważyć zmianę leczenia na inny lek przeciwpsychotyczny o mniejszym ryzyku powodowania przyrostu masy ciała (B).</p> <p>Wiele dowodów naukowych wspierających zasadność zmiany terapii pochodzi z metaanaliz dotyczących różnic między poszczególnymi lekami we wpływie na przyrost masy ciała. Dane te sugerują pewne uporządkowanie leków przeciwpsychotycznych w zależności od ich wpływu na przyrost masy ciała, lekami które zdają się w najmniejszym stopniu powodować przybieranie na wadze są: haloperidol, zyprazydon, lurazydon, aripiprazol, amisulpryd oraz asenapina (...) (A).</p> <p>Jedynie kilka badań RCT miało na celu ocenę zmiany leczenia przeciwpsychotycznego w celu osiągnięcia redukcji wagi. Ich wyniki potwierdzają zasadność zmiany terapii olanzapiną na aripiprazol lub kwetiapinę, co pozwala osiągnąć średnio o 3 kg większą redukcję masy ciała niż w przypadku braku zmiany leczenia (B).</p> <p>Lekarze klinicyści decydując o zmianie leczenia powinni poprzedzić analizą rachunku korzyści/strat między potencjalnymi korzyściami związanymi z redukcją wagi a ryzykiem nawrotu podstawowych objawów psychotycznych (S).</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – rekomendacje bezpośrednio oparte na dowodach naukowych pierwszej kategorii pochodzących z metaanaliz badań RCT, przynajmniej jednego dużego badania RCT dobrej jakości lub mniejszego powtarzalnego badania RCT;</p> <p>B – rekomendacje bezpośrednio oparte na dowodach naukowych drugiej kategorii pochodzących z metaanaliz badań RCT, przynajmniej jednego dużego badania RCT dobrej jakości lub mniejszego powtarzalnego badania RCT lub ekstrapolacja w oparciu o dowody pierwszej kategorii;</p> <p>S – standardy dobrej praktyki klinicznej</p>
<p>RANZCP 2016 (Australia i Nowa Zelandia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Cześć autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów, informacje o konflikcie zawarto w Załączniku nr 1 do wytycznych</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia schizofrenii i schorzeń powiązanych</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne pierwszego epizodu psychotycznego</u></p> <p>Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być dokonany w oparciu o indywidualne preferencje po zapoznaniu pacjenta z potencjalnym ryzykiem i korzyściami terapii, z uwzględnieniem wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, tolerancji leczenia, potencjalnych długoterminowych efektów ubocznych (EBR, poziom dowodów: I).</p> <p><u>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego</u></p> <p>Zmiana leczenia przeciwpsychotycznego powinna być osiągnięta przez powolne krzyżowe dostosowywanie dawki. Rekomendowane jest zastosowanie właściwej, krótkoterminowej terapii wspomagającej w celu zminimalizowania efektu odstawienia (kluczowe zalecenia, poziom dowodów: n/a).</p> <p>Jeśli związane z leczeniem przybieranie na wadze stanowi dla pacjenta problem, należy rozważyć dodanie do terapii metforminy lub zmianę leczenia na lek przeciwpsychotyczny neutralny względem masy ciała (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p>W wytycznych w tabeli przedstawiającej relatywną częstość działań niepożądanych poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, lurazydon został oznaczony jako lek o niskim ryzyku powodowania przyrostu masy ciała, korzystniejszy profil wg wspomnianej tabeli ma tylko aripiprazol oznaczony jako lek, który może powodować spadek masy ciała (patrz Tabela 8 w RANZCP 2016).</p> <p><u>Zastosowanie klozapiny</u></p> <p>Zastosowanie klozapiny należy rozważyć u pacjentów z objawami psychotycznymi opornymi na leczenie innymi lekami przeciwpsychotycznymi (...) (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Przy braku wystarczającej odpowiedzi na monoterapię dwoma lekami przeciwpsychotycznymi zastosowanymi oddzielnie w dawkach terapeutycznych, uzasadniona może być politerapia lekami przeciwpsychotycznymi, co wymaga jednak ostrożnego monitorowania (EBR, poziom dowodów: II).</p> <p>Rodzaje rekomendacji: EBR – rekomendacje oparte na dowodach naukowych (ang. <i>evidence-based recommendations</i>); CBR – rekomendacje oparte na konsensusie ekspertów ze względu na słabe lub brak dowodów naukowych.</p> <p>Poziom dowodów: I – przegląd systematyczny badań z II poziomu; II – badania RCT; n/a – nie dotyczy, rekomendacja oparta o dostępne dowody naukowe w powiązaniu z doświadczeniem klinicznym i konsensusiem ekspertów</p>

WFSBP – World Federation of the Societies of Biological Psychiatry, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, BAP – British Association for Psychopharmacology, LPIIG – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, LPP – leki przeciwpsychotyczne, GCP – zasady dobrej praktyki klinicznej, OPP – objawy pozapiramidowe, NMS – złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. neuroleptic malignant syndrome) RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała 1 opinię od eksperta klinicznego na temat stosowania produktu leczniczego Latuda (lurasidonum) w ocenianym wskazaniu.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	Dr hab. n. med. Marcin Siwek Adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Aktualnie stosowane technologie medyczne / technologia najtańsza / technologia najskuteczniejsza	Brak odpowiedzi
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dotychczasowe, liczne dane naukowe (m. in. w postaci badań kontrolowanych oraz ich metaanaliz) wskazują, że lurasidon jest niezwykle bezpiecznym LPP o bardzo dobrym profilu tolerancji w związku z powyższym nie dostrzegam potencjalnych problemów i zagrożeń medycznych związanych z jego stosowaniem. Jedynym ograniczeniem (wymagającym dodatkowej edukacji pacjenta) wydaje się być konieczność przyjmowania leku razem z posiłkiem - w przeciwnym bowiem razie znacząco spada jego biodostępność i skuteczność. Większość LPP może być przyjmowana niezależnie od posiłku, który nie ma znaczącego wpływu na ich biodostępność. Oprócz lurasidonu wyjątek tutaj stanowią: ziprazidon (konieczność podawania również podczas posiłku), sulpiryd (konieczność zażywania 1h przed posiłkiem lub 2h po nim).</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Komentarz pod tabelą
Kryteria, którymi należy się kierować przy wyborze leków przeciwpsychotycznych	<ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa, który powinien być akceptowalny dla pacjenta; • Przeciwwskazania wynikające ze współwystępujących chorób somatycznych; • Ryzyko interakcji z innymi lekami; Potencjalny wpływ na inne wymiary psychopatologii schizofrenii (zaburzenia nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych, objawy negatywne).
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • Z nadwagą, otyłością lub zespołem metabolicznym - zarówno występującymi pierwotnie, jak i wyindukowanymi w trakcie leczenia innymi LPP (według metaanaliz lurasidon, obok aripiprazolu, ziprazidonu oraz brekspiprazolu i kariprazyny, należy do LPP obarczonych najniższym ryzykiem generowania wzrostu masy ciała i zaburzeń metabolicznych) - obecność nadwagi, otyłości, zespołu metabolicznego - należą do najważniejszych czynników odpowiedzialnych za istotne skrócenie czasu życia osób z diagnozą schizofrenii oraz powodujących niemożność osiągnięcia remisji społecznej i funkcjonalnej; • Z sedacją doświadczaną po innych, wcześniej stosowanych, LPP (według metaanaliz lurasidon należy do LPP obarczonych niskim ryzykiem generowania sedacji) - sedacja jest jednym z najczęstszych objawów powodujących negatywne nastawienie pacjentów do leczenia i odpowiedzialnych za samowolne odstawianie leków przez chorych co skutkuje kolejnymi nawrotami choroby. Sedacja przyczynia się również do nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych i niemożności osiągnięcia remisji funkcjonalnej, w tym powrotu do pracy i codziennych obowiązków. Ponadto sedacja może być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi nadwagi lub otyłości lub utrudniającym ich skuteczne leczenie; • Z zaburzeniami funkcji poznawczych - zarówno pierwotnymi, należącymi do obrazu klinicznego schizofrenii jak i doświadczanymi na skutek zastosowania innych LPP (właściwości farmakodynamiczne lurasidonu oraz pojedyncze badania wskazują na możliwość pozytywnego wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii, zwłaszcza w przypadku dołączenia treningu funkcji poznawczych); • Z objawami depresyjnymi w przebiegu schizofrenii (właściwości farmakodynamiczne leku, badania dotyczące objawów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej oraz metaanaliza badań pacjentów z diagnozą schizofrenii wskazują na bardzo istotny potencjał przeciwdepresyjny leku); • Pacjenci z ryzykiem kardiologicznym w postaci zaburzeń przewodnictwa i zaburzeń rytmu serca - zarówno wynikających z czynników ogólnomedycznych jak i wyindukowanych przez leczenie z zastosowaniem innych LPP. LPP w większości wiążą się z ryzykiem wydłużenia odstępu QT i generowania zaburzeń rytmu serca - ryzyko to jest zróżnicowane i zależne zarówno od danego LPP (np. największe dla sertindolu) oraz współwystępujących innych czynników. Jak

Ekspert	Dr hab. n. med. Marcin Siwek Adiunkt w Zakładzie Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
	wynika z metaanaliz - lurasidon (obok: arypiprazolu i brekspiprazolu i kańprazyny) należy do LPP obarczonych najmniejszym ryzykiem generowania zaburzeń przewodnictwa sercowego.
Dodatkowy efekt terapeutyczny lurasidonu względem stosowanych obecnie neuroleptyków II generacji	Możliwość korzystnego wpływu na funkcje poznawcze oraz objawy afektywne przy jednocześnie niezwykle niskim ryzyku generowania wzrostu masy ciała, zaburzeń metabolicznych, seksualnych i sedacji, stosunkowo małym ryzyku interakcji z innymi stosowanymi równocześnie lekami (brak wpływu na aktywność CYP 450 a co za tym idzie brak wpływu na metabolizm wątrobowy innych leków) oraz niskim ryzyku kardiologicznym, co wszystko przekłada się na duże bezpieczeństwo leczenia, możliwość poprawy jakości życia i bardzo znaczącą szansę uzyskania remisji społecznej i funkcjonalnej pacjentów z diagnozą schizofrenii przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na ich ogólny stan zdrowia, w tym ryzyko kardiologiczne i metaboliczne.

LPP – leki przeciwpsychotyczne

W odpowiedzi na pytanie w zakresie problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia ekspert Agencji wskazał: *Wszystkie obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne (LPP) wykazują porównywalną skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów wytwórczych schizofrenii (wyjątek w tym zakresie stanowi kłozapina - lek od lat w metaanalizach i codziennej praktyce klinicznej charakteryzujący się przewagą nad pozostałymi LPP w zakresie skuteczności klinicznej, jednak bardzo liczne działania niepożądane kłozapiny oraz znaczne ryzyko poważnych powikłań (np. zaburzenia hematologiczne) ograniczają jej zastosowanie do leczenia dalszego rzutu w przypadkach opornych na leczenie). Skuteczna redukcja nasilenia objawów wytwórczych jest jednak zwykle problemem leczenia początkowego ostrych objawów schizofrenii i nie determinuje najważniejszego celu leczenia tej choroby, jakim jest możliwość osiągnięcia remisji społecznej i funkcjonalnej. Ta ostatnia jest możliwa nawet w przypadku występowania resztkowych objawów wytwórczych, a jej osiągnięcie jest determinowane przez inne aspekty stanu zdrowia chorego, takie jak: nasilenie objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych, czy objawów depresyjnych oraz nasilenie działań niepożądanych samego leczenia z zastosowaniem LPP. Niestety aktualnie stosowane LPP wykazują znacznie mniejszą w porównaniu do działania na objawy wytwórcze, skuteczność wobec objawów negatywnych. Ich działanie korzystne na funkcje poznawcze jest problematyczne lub słabo zbadane, a część z nich (np. kwetiapina, kłozapina, fenotiazyny) - ze względu na działanie sedatywne - wręcz funkcje te może pogarszać. Problemem jest również wpływ ww. leków na objawy depresyjne. Część LPP (haloperidol, fenotiazyny, zuclopentixol) objawy te może indukować, większość LPP nie ma na nie istotnego wpływu, a tylko nieliczne wykazują działanie przeciwdepresyjne (częściowo: olanzapina, w największym stopniu: kwetiapina, lurasidon). Niektóre LPP mogą u pacjentów indukować działania niepożądane znacznie utrudniające osiągnięcie remisji społecznej, obniżające jakość życia i/lub przyczyniające się do pogorszenia zdrowia somatycznego, jak np. objawy parkinsonizmu (np. haloperidol, risperidon), hiperprolaktynemia z następową czasową bezpłodnością i zaburzeniami funkcji seksualnych (np. risperidon, paliperidon, amisulpryd, haloperidol), akatyzja (np. arypiprazol) sedacja z sennością i męczliwością (np. olanzapina, kwetiapina, kłozapina, fenotiazyny), wzrost masy ciała i zaburzenia metaboliczne (olanzapina, kłozapina, kwetiapina, risperidon i inne). Generowanie otyłości, zaburzeń tolerancji glukozy oraz innych składowych zespołu metabolicznego może w istotny sposób przyczyniać się do rozwoju lub utrudnienia kontroli chorób układu krążenia, które należą do najczęstszych przyczyn skrócenia średniego czasu przeżycia osób z diagnozą schizofrenii. W tej sytuacji istnieje potrzeba wprowadzania nowych LPP celem lepszego dopasowania, do danego pacjenta, profilu farmakologicznego i powiązanego z nim profilu skuteczności klinicznej i tolerancji. Znacząco zwiększy to szanse na osiągnięcie remisji społecznej, czy funkcjonalnej przez pacjentów i zmniejszy koszty społeczne schizofrenii, a także przyczyni się do możliwości wydłużenia średniego czasu życia chorych.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.109), spośród leków neuroleptycznych II generacji obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazaniu są:

- amisulpryd,
- arypiprazol,
- kłozapina,
- kwetiapina,

- olanzapina,
- paliperydon,
- rysperidon,
- sertindol,
- zyprazydon.

Wszystkie te leki refundowane są w ramach odrębnych grup limitowych. Wyjątek stanowią paliperydon i rysperidon do stosowania pozajelitowego, objęte wspólną grupą oraz klozapina w postaci doustnej, która znajduje się w grupie razem z sulpirydem, należącym do neuroleptyków I generacji.

Większość produktów leczniczych zawierających ww. substancje dostępna jest za odpłatnością ryczałtową. Wyjątki stanowią bezpłatne do limitu: aripiprazol i paliperydon w postaci pozajelitowej o przedłużonym uwalnianiu oraz doustne preparaty klozapiny.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt (wartość minimalna i maksymalna) refundowanych obecnie leków przeciwpsychotycznych II generacji w przeliczeniu na DDD.

Tabela 10. Ceny za DDD dla refundowanych neuroleptyków II generacji

Substancja	Postać	DDD (wg WHO)	UCZ [PLN] dla DDD (zakres)	CHB [PLN] dla DDD (zakres)	CD [PLN] dla DDD (zakres)	WLF [PLN] dla DDD (zakres)	PO	WDŚ [PLN] dla DDD (zakres)
amisulpryd	doustna	400 mg	2,92 – 3,20	3,06 – 3,36	3,62 – 4,16	3,62 – 3,76	ryczałt	0,11 – 0,82
arypiprazol	doustna	15 mg	2,70 – 4,44	2,83 – 4,66	3,30 – 5,16	3,30 – 4,58	ryczałt	0,11 – 0,69
	pozajelitowa o przedłużonym uwalnianiu	13,3 mg	37,92	39,82	41,23	41,23	bezpłatny do limitu	0
klozapina	doustna	300 mg	1,16 – 2,33	1,22 – 2,45	1,55 – 2,94	1,55 – 1,70	bezpłatny do limitu	0,00 – 1,23
kwetiapina	doustna*	400 mg	1,99 – 3,24	2,09 – 3,40	2,36 – 4,46	2,36 – 2,97	ryczałt	0,11 – 3,20
olanzapina	doustna	10 mg	1,47 – 3,04	1,54 – 3,19	1,88 – 3,79	1,88 – 3,43	ryczałt	0,11 – 0,59
	pozajelitowa o przedłużonym uwalnianiu	10 mg	27,77	29,16	30,20 – 30,48	30,20	ryczałt	0,11 – 0,44
paliperydon	pozajelitowa o przedłużonym uwalnianiu	2,5 mg	31,66 – 32,00	33,25 – 33,60	34,48	34,48	bezpłatny do limitu	0,00**
rysperidon	doustna	5 mg	1,34 – 2,03	1,41 – 2,13	1,69 – 2,61	1,69 – 2,43	ryczałt	0,11 – 0,98
	pozajelitowa o przedłużonym uwalnianiu	2,7 mg	31,20	32,76	34,26 – 34,93	34,26 – 34,48	ryczałt	0,17 – 0,80
sertindol	doustna	16 mg	10,73 – 11,49	11,26 – 12,07	12,79 – 12,96	12,79 – 12,96	ryczałt	0,11 – 0,43
zyprazydon	doustna	80 mg	3,31	3,47	3,78	3,78	ryczałt	0,11

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*w tym postaci o przedłużonym uwalnianiu

**WDŚ za produkt w wysokości 0,02 – 0,05 PLN

Źródło: obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla leku Latuda (lurasidonum) we wnioskowanym wskazaniu wskazał olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol oraz placebo (na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego). Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego

(rozdział 4.1. APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
olanzapina	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 – 2017.	Zgodnie z danymi NFZ za okres 2015-2017 dostępnymi w raporcie Agencji OT.4311.2.2018 do 3 najczęściej refundowanych terapii przeciwpsychotycznych należą (w kolejności od najczęściej refundowanej): kwetiapina, olanzapina i risperidon. Należy również zwrócić uwagę, że dla wskazania schizofrenia, do najczęściej refundowanych terapii należą (w kolejności od najczęściej refundowanej): olanzapina, kwetiapina, risperidon. Arypiprazol nie jest więc 1 z 3 najczęściej stosowanych w ostatnich latach lekiem przeciwpsychotycznym.
kwetiapina	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 – 2017.	
arypiprazol	Jeden z trzech doustnych atypowych leków przeciwpsychotycznych o najwyższej liczbie zrefundowanych terapii rocznych w latach 2014 – 2017. Lek ten stanowi postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych (m in. nadmiernego przyrost ciała oraz zaburzeń metabolicznych)	
placebo	Na potrzeby porównania pośredniego	Brak uwag.

Komentarz Agencji

Wnioskodawca stwierdził, że niemożliwym było wyliczenie liczby refundowanych terapii dla wskazania schizofrenia, dlatego uwzględnił dane dla wszystkich wskazań refundacyjnych leków, które uznaje za komparatory. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca miał dostęp do liczby zrefundowanych terapii obejmujących wnioskowane przez niego wskazanie, ponieważ w raporcie Agencji Nr OT.4311.2.2018 Latuda (lurasidonum), zaprezentowane są dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych terapii w latach 2015-2017 dla wnioskowanego wskazania – schizofrenia. Wnioskodawca mógł więc oprzeć swoje uzasadnienie na danych pochodzących z NFZ dla wnioskowanego przez niego wskazania.

Prof. Siwek w przesłanej opinii nie wskazał technologii opcjonalnej dla lurasidonu. Wskazał natomiast, iż każdy z leków II generacji (z wyjątkiem klozapiny) może być stosowany jako leczenie pierwszego wyboru w schizofrenii.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ leki przeciwpsychotyczne II generacji są refundowane w leczeniu schizofrenii bez wskazania ograniczeń dotyczących szczególnych grup pacjentów. Wskazania rejestracyjne komparatorów również nie zawężają stosowania tych leków do pacjentów o specyficznej charakterystyce.

W poniżej tabeli przedstawiono opinię eksperta na temat występowania działań niepożądanych powodujących konieczność zmiany terapii oraz leki przeciwpsychotyczne preferowane w przypadku występowania danego działania niepożądanego.

Tabela 12. Działania niepożądane a leki przeciwpsychotyczne – na podstawie opinii eksperta

Działanie niepożądane powodujące konieczność zmiany terapii	Lek przeciwpsychotyczny preferowany w przypadku występowania danego działania niepożądanego
Znaczący wzrost masy ciała, nadwaga, otyłość	Arypiprazol, lurasidon , ziprasidon, amisulpryd, paliperidon
Cukrzyca, zespół metaboliczny	Arypiprazol, lurasidon , ziprasidon, amisulpryd, paliperidon
Wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa, zaburzenia rytmu serca	Arypiprazol, lurasidon , rysperidon, olanzapina
Hiperprolaktynemia	Arypiprazol, kwetiapina, klozapina, lurasidon , olanzapina, ziprazidon
Sedacja, senność	Arypiprazol, lurasidon , ziprasidon, amisulpryd, risperidon, paiperidon,
Parkinsonizm polekowy	Kwetiapina, klozapina, arypiprazol
Akatyzja	Kwetiapina, klozapina

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku zawierającego lurazydon w leczeniu schizofrenii u osób dorosłych w porównaniu do olanzapiny, kwetiapiny oraz aripiprazolu. Pierwotnie zaplanowany przegląd systematyczny ukierunkowany był na odnalezienie badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z ww. komparatorami. Ze względu na nieodnalezienie jakichkolwiek badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu z aripiprazolem oraz niewystarczające dane umożliwiające bezpośrednie porównanie z olanzapiną, wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego.

W tym celu przeprowadzono przegląd systematycznych piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa aripiprazolu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu schizofrenii.

Kwalifikacji badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną schizofrenią	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Interwencja	Lurazydon (Latuda)	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • olanzapina • kwetiapina • aripiprazol • placebo 	Inne komparatory	Brak uwag.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u></p> <p>Dla badań krótko- i długoterminowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wyniku całkowitego w skali PANSS • zmiana wyniku podskal PANSS (pozytywnej, negatywnej, ogólnej) • zmiana wyniku skali CGI-S • zmiana wyniku skali CGI-I • odpowiedź na leczenie • zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny • zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności <p>Badania długoterminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawroty • hospitalizacje • remisja choroby <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane</p>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla > 10 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków dotyczące ≤ 10 pacjentów artykuły przeglądowe i poglądowe 	<ul style="list-style-type: none"> Mimo że w kryteriach wykluczenia wnioskodawca nie odniósł się do analiz <i>post-hoc</i>, podał ten rodzaj analizy za powód wykluczenia z przeglądu publikacji Ogasa 2007, Carroff 2011. Jednocześnie wnioskodawca włączył do przeglądu publikacje Meltzer 2011, Loebel 2013a, w których porównawcza analiza skuteczności lurasidonu z aktywnym komparatorem – olanzapiną czy kwetiapiną - pochodzi z analiz <i>post-hoc</i>, co świadczy o niespójności podejścia wnioskodawcy do włączanych do przeglądu badań. Wnioskodawca w AKL podał informację, że na potrzeby oceny efektywności praktycznej do analizy włączono 3 badania obserwacyjne. Należy zauważyć, że badania obserwacyjne znajdują się zarówno w kryteriach włączenia jak i wykluczenia, a zastosowane kwerendy mogły spowodować pominięcie niektórych badań obserwacyjnych. Analitycy nie zidentyfikowali jednak dodatkowych badań obserwacyjnych, które mogłyby zostać włączone do analizy.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych listy do redakcji doniesienia konferencyjne 	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski	Brak uwag.

PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*); CGI-I - skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression Improvement*)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia dowodów naukowych, dokonano przeszukania w bazach Medline (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Poszukiwano też niezależnych raportów HTA, przeglądów systematycznych i metaanaliz w bazie Center for Reviews and Dissemination oraz na stronach agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (NICE, IQWiG, CADTH, HAS, PBAC). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicalregister.eu) oraz wyszukiwarek internetowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19-23.10.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli przegląd Jaeschke 2016, który spełniał kryteria włączenia zdefiniowane przez wnioskodawcę i powinien zostać włączony do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach odpowiedzi na pismo dotyczące niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił ten przegląd w zaktualizowanych wersjach przedłożonych analiz.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawca włączył 11 publikacji dotyczących 9 badań RCT dla lurazydonu.

Badania zakwalifikowane do analizy wnioskodawca podzielił ze względu na czas ich trwania na krótkoterminowe (czas obserwacji 6 tygodni) – 7 badań oraz długoterminowe (czas obserwacji > 24 tygodni) – 2 badania.

We wszystkich uwzględnionych przez wnioskodawcę badaniach krótkoterminowych komparatorem dla lurazydonu było placebo. Wyniki tych porównań (lurazydon vs placebo) pominięto w niniejszym opracowaniu, dostępne są one w rozdziale 4.3.1.1. AKL wnioskodawcy. W trzech spośród włączonych przez wnioskodawcę badaniach uwzględniono także aktywny komparator: olanzapinę (PEARL 2), kwetiapinę XR¹ (PEARL 3), haloperidol (Potkin 2015). Porównanie z haloperidolem nie zostało przedstawione w AKL wnioskodawcy, ponieważ nie został on uznany za komparator dla wnioskowanej technologii. Badanie Potkin 2015 zostało przez jego autorów uznane za zakończone niepowodzeniem, ze względu na brak wykazania przewagi lurazydonu oraz haloperidolu nad placebo. Wnioskodawca przedstawił podstawową wersję analizy bez udziału tego badania, natomiast uwzględnił jego wyniki w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku badań włączonych przez wnioskodawcę do długoterminowej oceny skuteczności terapii (Tandon 2016, PEARL 3 Ext) w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla badana PEARL 3 Ext, ze względu na fakt, że w drugim z włączonych przez wnioskodawcę badań (Tandon 2016) komparatorem było placebo. Wyniki badania Tandon 2016 dostępne są w rozdz. 4.3.2.1. AKL wnioskodawcy. PEARL 3 Ext jest przedłużeniem krótkoterminowego badania PEARL 3, w którym komparatorem dla lurazydonu była kwetiapina XR.

W odniesieniu do technologii alternatywnych, wnioskodawca zidentyfikował 43 badania. Do metaanalizy krótkoterminowych badań dla komparatorów wnioskodawca włączył 32 randomizowane badania kliniczne. Ich czas obserwacji zawierał się w przedziale 4-12 tygodni.

Do analizy długoterminowych badań dla komparatorów włączono 11 randomizowanych badań klinicznych, których czas trwania zawierał się w przedziale 24 tygodni – 18 miesięcy.

Wnioskodawca dokonał opisu i weryfikacji oceny wiarygodności wszystkich badań, których wyniki wpłynęły bezpośrednio na ostateczne rezultaty porównania.

Do oceny efektywności praktycznej i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej wnioskodawca włączył 3 badania obserwacyjne: 2 retrospektywne badania kohortowe z grupą kontrolną (Newcomer 2018, Rajagopalan 2017) oraz 1 prospektywne badanie obserwacyjne (Osborne 2018).

Dodatkowo, w celu uzyskania szerszego obrazu dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności lurazydonu, wnioskodawca włączył do przeglądu 2 jednoramienne, otwarte badania, niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia, będące długoterminowymi przedłużonymi fazami badań krótkoterminowych PEARL 1 i PEARL 2: publikacja Correll 2016a, w której czas obserwacji wynosił 22 miesiące oraz publikacja Stahl 2013, w której czas obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Szczegółowe informacje na temat badań jednoramiennych przedstawiono w rozdziale 4.6 AKL

Wnioskodawca zidentyfikował 8 przeglądów systematycznych, w tym 6 z metaanalizą, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lurazydonu i innych leków przeciwpsychotycznych u dorosłych pacjentów ze schizofrenią.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W niniejszej analizie zostały przedstawione charakterystyki badań bezpośrednio porównujących lurazydon z aktywnym komparatorem – olanzapiną (PEARL 2) lub kwetiapiną XR (PEARL 3) oraz przedłużenie badania PEARL 3 - badanie PEARL 3 Ext.

Charakterystyka wszystkich badań włączonych przez wnioskodawcę do przeglądu znajduje się w tabeli 7 i 8 str. 46-49 (dla badań krótkoterminowych) oraz w tabeli 9 i 10 str. 51 (dla badań długoterminowych) w AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka badań dla komparatorów znajduje się w tabelach 472 oraz 473 (dla badań krótkoterminowych) oraz w tabelach 474, 475 (dla badań długoterminowych) str. 355-364 w AKL wnioskodawcy.

¹ XR – ang. extended release – formuła leku o przedłużonym uwalnianiu

Należy zwrócić uwagę, że spośród włączonych przez wnioskodawcę badań krótkoterminowych, 5 z nich zostało wyłączonych z części głównej analizy, ze względu na fakt, że nie udało się w nich wykazać istotnej przewagi leku stanowiącego aktywną interwencję (lek o udowodnionej i znanej skuteczności) nad placebo dla pierwszorzędowych punktów końcowych - tzw. *failed studies* – były to badania NAA104606 part A, Bugarski-Kirola 2014, Cutler 2010 i Kinon 2011. Wpływ wyników pochodzących z tych badań na wyniki metaanalizy został przetestowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości dostępnej w rozdziale 4.5.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka wybranych badań dla lurazydonu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
PEARL 2 <u>Źródło finansowania:</u> Suvinion Pharmaceuticals	<u>Typ badania:</u> Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, w schemacie grup równoległych, <u>Typ hipotezy:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Interwencja:</u> Lurazydon: 40 mg, Lurazydon: 120 mg Olanzapina: 15 mg, Placebo <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-75 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV-TR) wg kwestionariusza MINI (the Mini International Neuropsychiatric Interview), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - hospitalizowani ≤ 2 tygodni z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych, - ocena CGI-S ≥ 4 (umiarkowanie chory), - całkowity wynik PANSS ≥ 80 , - wyn k PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość/prześladowanie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niespełnienie kryteriów włączenia <u>Liczebność populacji:</u> 478; Grupa lurazydon 40 mg: 119; Grupa lurazydon 120 mg: 118; Grupa olanzapina 15 mg: 122; Grupa placebo: 114. <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Grupa lurazydon 40 mg: 43 (36,1%); Grupa lurazydon 120 mg: 53 (44,9%); Grupa olanzapina 15 mg: 39 (32,0%); Grupa placebo: 45 (39,5%).	<u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana wyniku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia <u>Pozostałe:</u> - średnia zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - ocena CGI-S (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) - wyniki dla podskal PANSS (dla podskali kognitywnej - post-hoc) - wynik MADRS - objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) - ocena bezpieczeństwa (parametry życiowe, waga, testy laboratoryjne, 12-odprowadzeniowe EKG), Bezpieczeństwo: Zdarzenia niepożądane
PEARL 3 <u>Źródło finansowania:</u> Suvinion Pharmaceuticals	<u>Typ badania:</u> Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, w schemacie grup równoległych. <u>Typ hipotezy:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Interwencja:</u> Lurazydon: 80 mg, Lurazydon: 160 Kwetiapina XR: 600 mg, Placebo <u>Okres obserwacji:</u> 6 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 18-75 lat z pierwotną diagnozą schizofrenii (DSM-IV-TR) wg kwestionariusza MINI-Plus (the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus), - czas trwania choroby ≥ 1 roku, - hospitalizowani z powodu ostrego nasilenia objawów psychotycznych trwającego ≤ 2 miesięcy, - ocena CGI-S ≥ 4 (umiarkowanie chory), - całkowity wynik PANSS ≥ 80 , - wyn k PANSS ≥ 4 (umiarkowany) dla przynajmniej 2 z następujących objawów: urojenia, formalne zaburzenia myślenia, omamy, niezwykle treści myślowe, podejrzliwość/prześladowanie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niespełnienie kryteriów włączenia <u>Liczebność populacji:</u> 488; Grupa lurazydon 80 mg: 125; Grupa lurazydon 160 mg: 121; Grupa kwetiapina XR 600 mg: 120; Grupa placebo: 122; <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> Grupa lurazydon 80 mg: 36 (28,8%); Grupa lurazydon 160 mg: 28 (23,1%); Grupa kwetiapina XR 600 mg: 23 (19,3%);	<u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana wyn ku PANSS od początku leczenia do 6 tygodnia <u>Drugorzędowe:</u> - średnia zmiana od początku leczenia do 6. tygodnia: - ocena CGI-S (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) - wyniki dla podskal PANSS (pozytywna, negatywna, ogólna) - wynik MADRS (skala oceny depresji) - wynik NSA-16 (skala oceny objawów negatywnych schizofrenii) - wynik QWB-SA (skala służąca do samodzielnej oceny samopoczucia) - wynik MSQ (kwestionariusz stanu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa placebo: 48 (39,7%).	psychicznego) - wynik CogState Schizophrenia Battery - funkcje poznawcze - wynik UPSA-B - zdolność funkcjonalna - wynik podskali PANSS-EC (PANSS Excitement) - agitacja <u>Bezpieczeństwo</u> - objawy pozapiramidowe (wyniki SAS, BAS, AIMS) - parametry życiowe, waga, BMI, obwód w talii - zdarzenia niepożądane
PEARL 3 Ext <u>Źródło finansowania:</u> Suvinion Pharmaceuticals	Rozszerzenie badania PEARL 3 (do badania włączani byli pacjenci, którzy ukończyli 6-tygodniowy okres obserwacji). <u>Typ badania:</u> Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, w schemacie grup równoległych <u>Typ hipotezy:</u> <i>non-inferiority</i> <u>Interwencja:</u> lurasidon zmienna dawka 40-160 mg/d (LUR-LUR + PLC-LUR) kwetiapina XR zmienna dawka 200-800 mg/d <u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci, którzy byli randomizowani do grupy lurasidonu raz na dobę (80 mg/d lub 160 mg/d) lub do grupy kwetiapiny XR w dawce 600 mg/d w początkowym 6-tygodniowym badaniu i którzy spełnili kryteria odpowiedzi klinicznej w 42. dniu leczenia: $\geq 20\%$ redukcja całkowitego wyniku PANSS między początkiem a końcem badania 6-tygodniowego oraz ocena CGI-S ≤ 4 w 42. dniu (umiarkowane lub mniejsze nasilenie choroby); - pacjenci, którzy w badaniu krótkoterminowym byli w grupie placebo, kontynuowali leczenie z zastosowaniem lurasidonu (grupa PLC-LUR), zostali włączeni do analizy skuteczności w punktach drugorzędowych i bezpieczeństwa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Niespełnienie kryteriów włączenia. <u>Liczebność populacji:</u> 292 grupa LUR-LUR: 151; grupa PLC-LUR: 56; grupa KWE-KWE: 85. <u>Pacjenci utraceni z badania:</u> grupa LUR-LUR: 73 (48,8 %); grupa PLC-LUR: 27 (48,2%); grupa KWE-KWE: 52 (61,2%).	<u>Skuteczność:</u> <u>Pierwszorzędowe:</u> - czas do nawrotu objawów choroby <u>Drugorzędowe:</u> - całkowity wyn k PANSS - wyniki dla podskal PANSS - ocena CGI-S (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) - wynik NSA-16 (skala oceny objawów negatywnych schizofrenii) - wynik MADRS (skala oceny depresji) - wynik CogState (composite z-score) (skala oceny funkcji poznawczych) - wynik UPSA-B (skala oceny zdolności funkcjonalnej) <u>Bezpieczeństwo:</u> -parametry życiowe, testy laboratoryjne, 12-odprowadzeniowe EKS, zdarzenia niepożądane -objawy pozapiramidowe (SAS, BAS, AIMS) -senność w ciągu dnia (wynik ESS)

MINI – kwestionariusz do oceny neuropsychiatrycznej (ang. *Mini International Neuropsychiatric Interview*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*); CGI-I - skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression Improvement*) DSM-IV-TR – klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*); MADRS – skala oceny depresji Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) SAS - skala służąca do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych (ang. *Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale*); BAS - skala akatyzi Barnes (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*); AIMS - skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. *Abnormal Involuntary Movement Scale*); NSA-16 – skala oceny nasilenia objawów negatywnych schizofrenii (ang. *16-Item Negative Symptom Assessment*); QWB-SA – skala służąca do samodzielnej oceny samopoczucia (ang. *The Quality of Well-Being Scale-Self Administered*); MSQ – kwestionariusz stanu psychicznego (ang. *Mental State Questionnaire*); BMI – indeks masy ciała (ang. *Body Mass Index*); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); PANSS-EC – podskala skali PANSS oceniająca agitację u chorych; UPSA-B – skrótowa skala oceny zdolności funkcjonalnej w wybranych dziedzinach podstawowych umiejętności życiowych (ang. *the University of California–San Diego (UCSD) Performance-Based Skills Assessment—Brief Version*); CogState - skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych u osób ze schizofrenią (ang. *CogState Schizophrenia Battery*); LUR-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurasidon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurasidon; PLC-LUR –

grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurazydon; KWE-KWE – grupa pacjentów, którzy zarówno w krótkoterminowej fazie badania PEARL, jak i długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali kwetiapinę; Kwetiapina XR - kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu (XR - ang. *extended release*)

Tabela 15. Opis skal zastosowanych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji wraz z kierunkiem zmian

Nazwa skali	Opis skali	Kierunek zmian
Skale do oceny skuteczności		
skala PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive And Negative Syndrome Scale</i>) <ul style="list-style-type: none"> • podskala ogólna • podskala pozytywna • podskala negatywna 	Służy do oceny zaburzeń psychotycznych w schizofrenii, pozwala na ocenę objawów w trzech podstawowych podskalach: pozytywnej, negatywnej i ogólnej. Ocena poszczególnych wymiarów psychopatologicznych odbywa się przez określenie nasilenia określonych objawów. Podskale objawów pozytywnych i negatywnych podzielone są na 7 domen, natomiast podskala ogólna na 16 domen, których nasilenie ocenia się w skali od 1 do 7 (1 – brak, norma; 7 – skrajnie silne).	Im niższy uzyskany wynik tym skuteczniejsze leczenie
skala CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. <i>Clinical Global Impression Severity of Illness</i>)	CGI-S jest jednym z dwóch komponentów skali CGI (skala ogólnego wrażenia klinicznego). CGI-S służy do określenia stopnia nasilenia choroby w skali 7-punktowej: od 1 – prawidłowy, w ogóle nie jest chory do 7 – pośród najbardziej chorych pacjentów.	Im niższy uzyskany wynik tym skuteczniejsze leczenie
skala CGI-I - skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego (ang. <i>Clinical Global Impression Improvement</i>)	Lekarz ocenia poprawę u pacjenta względem stanu w chwili rozpoczęcia leczenia/przyjęcia do badania. Skala CGI-I ma zakres od 1 - bardzo znacząca poprawa do 7 - bardzo znaczące pogorszenie.	Im niższy uzyskany wynik tym skuteczniejsze leczenie.
skala BPRS - krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>)	Klinicysta ocenia w zależności od wersji 18 do 24 objawów przypisując im wartość w zakresie 1-7 odpowiadającą nasileniu objawu. Wynik BPRS wyznacza się jako sumę ocen nasilenia poszczególnych objawów, wyższy wynik wskazuje na cięższy stan choroby.	Im niższy uzyskany wynik tym skuteczniejsze leczenie.
Skale do oceny bezpieczeństwa		
BAS – skala aktywności Barnes	Skala służąca do oceny aktywności indukowanej farmakologicznie. Klinicysta dokonuje oceny 4 elementów: obiektywnej oceny, świadomości niepokoju ruchowego, bólu/cierpienia związanego z niepokojem ruchowym, globalnej oceny klinicznej aktywności.	Im wyższy uzyskany wynik tym większe nasilenie objawów.
SAS – skala oceniająca nasilenie objawów pozapiramidowych (ang. <i>Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale</i>)	Skala służąca do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych. Wynik zawiera się w przedziale 0 – 4, gdzie 0 oznacza brak objawów pozapiramidowych, a 4 ciężkie objawy pozapiramidowe.	Im wyższy uzyskany wynik tym większe nasilenie objawów.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Ocenę jakości badań dla lurazydonu uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki oceny jakości badań dla komparatorów przeprowadzonej przez wnioskodawcę znajdują się w Aneksie II.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration badań dla lurazydonu

Porównanie	Publikacja	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne zaadresowanie danych	Selektywne raportowanie
Badania krótkoterminowe							
lurazydon vs olanzapina vs placebo	PEARL 2	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
lurazydon vs kwetiapina XR vs placebo	PEARL 3	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie

Porównanie	Publikacja	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne zaadresowanie danych	Selektywne raportowanie
Badania długoterminowe							
lurazydon vs kwetiapina XR vs placebo	PEARL 3 Ext	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie

Badania wtórne (przeglądy systematyczne) włączone do analizy wnioskodawca ocenił za pomocą skali AMSTAR oraz AMSTAR 2. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki uzyskane w skali AMSTAR 2. Większość (6 z 9) włączonych przez wnioskodawcę przeglądów cechowała się krytycznie niską jakością. Jakość dwóch z włączonych przeglądów oceniono jako niską, a tylko jeden przegląd oceniono jako wysokiej jakości (McDonagh 2017). Poniższa tabela zawiera ogólną ocenę przeglądów włączonych do analizy w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15. niniejszej AWA.

Tabela 16. Ogólna ocena przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Ocena	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
Ogólna ocena przeglądu	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	niska	krytycznie niska	krytycznie niska	wysoka	krytycznie niska

Do oceny badań obserwacyjnych wykorzystano skalę NOS (2 badania retrospektywne kohortowe z grupą kontrolną) oraz skalę NICE (1 prospektywne badanie jednoramienne). Wszystkie badania uzyskały maksymalną liczbę punktów.

Analizy nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia wnioskodawcy przedstawiono w części „Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ograniczenia dotyczące badania Loebel 2013b:

- pacjenci włączani do długoterminowej fazy badania nie przechodzili rerandomizacji, która wykluczyłaby ryzyko ewentualnego błędu selekcji do poszczególnych grup na początku krótkookresowej fazy badania;
- pacjenci włączani do grupy lurazydonu, w przeciwieństwie do grupy kwetiapiny, w badaniu długoterminowym przeszli selekcję pod względem ich odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lurazydonem w krótkoterminowej fazie badania (włączani byli pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako $\geq 20\%$ redukcja wyniku ogólnego w skali PANSS oraz wynik CGI-S ≤ 4 podczas 42. dnia badania) co może mieć wpływ na wnioskowanie o efekcie klinicznym leku w grupie LUR-LUR
- nie podano informacji, z jakich przyczyn nie wszyscy pacjenci, którzy ukończyli fazę krótkoterminową badania w grupie kwetiapiny i placebo zostali włączeni do fazy długoterminowej badania (15 pacjentów z grupy placebo oraz 12 pacjentów z grupy kwetiapiny nie przeszło do fazy długoterminowej) oraz ilu pacjentów z grupy otrzymującej lurazydon nie zostało włączonych ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie, a ilu z innych (jakich) przyczyn.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL rozdz. 5., str. 257-278):

- dane dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu vs olanzapina oraz lurazydonu vs kwetiapina pochodziły z pojedynczych badań;
- nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie lurazydonu z aripiprazolem (długo- i krótkoterminowych) oraz badań długoterminowych porównujących lurazydon z olanzapiną;

Komentarz analityków Agencji

Nie odnaleziono żadnych badań krótkoterminowych porównujących bezpośrednio lurazydon z którymkolwiek z przyjętych przez wnioskodawcę komparatorów (jedyne włączone przez wnioskodawcę to analizy *post-hoc*), a w przypadku badań długoterminowych odnaleziono tylko 1 badanie porównujące lurazydon z 1 z przyjętych przez wnioskodawcę komparatorów (kwetiapiną XR). Należy również zwrócić uwagę, że pochodzące z niego wyniki dla grupy LUR-LUR, liczącej 132 pacjentów, obarczone są dużym ograniczeniem, ponieważ do długoterminowej fazy tego badania (12 miesięcy) włączani byli jedynie pacjenci, którzy w krótkoterminowej fazie badania (6 tygodni) uzyskali odpowiedź na leczenie lurazydonem, natomiast grupa pacjentów której to ograniczenie nie dotyczy (PLC-LUR) jest nieliczna (52 osoby) oraz została ona wyłączona z analizy pierwszorzędowego punktu końcowego. zakwalifikowane badania do oceny skuteczności klinicznej różniły się pod względem stosowanych dawek lurazydonu.

- ze względu na zróżnicowanie stosowanych dawek w poszczególnych badaniach, w niektórych punktach końcowych dane dla określonych dawek pochodziły z pojedynczych badań;
- badanie Potkin 2015 (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, rozdział 4.5.3 AKL), zostało określone badaniem zakończonym niepowodzeniem (ang. *failed study*), ponieważ zarówno żadna z zastosowanych dawek lurazydonu, jak i haloperidolu, nie wykazały skuteczności istotnie wyższej niż placebo;
- badanie Loebel 2016, ze względu na nietypową konstrukcję badania, która zakładała wzrost dawkowania lurazydonu u pacjentów niewykazujących początkowej odpowiedzi na leczenie, wyłączono z większości ocenianych analizie skuteczności punktów końcowych;
- badania włączane do metaanalizy różniły się pod względem hipotezy zerowej: większość badań testowało hipotezę *superiority* natomiast badania PEARL 2 i PEARL 3 *non-inferiority*;
- w przedstawionej analizie brak jest danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów;
- wyniki włączonych do metaanalizy badań cechuje duża heterogeniczność danych, badania długoterminowe różniły się pod względem wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (występowanie nawrotów schizofrenii, nasilenie objawów choroby (w skali PANSS), przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, istotny klinicznie wzrost masy ciała, czy występowanie zespołu metabolicznego) jak i długością czasu obserwacji, który wynosił od 24 do 78 tygodni (dla badań długoterminowych) oraz od 4 do 12 tygodni (dla badań krótkoterminowych);
- czas trwania badań dla lurazydonu zakwalifikowanych jako długookresowe istotnie się różnił: w badaniu PEARL 3 Ext było to 12 miesięcy, natomiast w badaniu Tandon 2016 - 28 tygodni.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- porównawcza analiza skuteczności lurazydonu z olanzapiną oraz kwetiapiną na podstawie badań Meltzer 2011 oraz Loebel 2013a oparta jest na analizie *post-hoc*, co stanowi bardzo istotne ograniczenie wnioskowania na podstawie ww. badań krótkoterminowych. W obu przypadkach aktywne ramię komparatora służyło jedynie do przetestowania czułości testu. Ze względu na fakt, że badania te nie zostały zaprojektowane na wykazanie różnic pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną XR czy olanzapiną, brak wykazania istotności statystycznej różnic między grupami w pierwszorzędowym punkcie końcowym (zmiana wyniku w skali PANSS) może nie wynikać z ich faktycznego braku, a jedynie niewystarczającej wielkości populacji włączonej do każdej z grup.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z AKL wnioskodawcy. Czcionką bold wyróżniono wyniki istotne statystycznie (IS).

Na podstawie 3 badań RCT przeprowadzono porównanie bezpośrednio lurazydonu z olanzapiną (badanie krótkoterminowe) oraz kwetiapiną XR (badanie krótko- oraz długoterminowe). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu z aripiprazolem w badaniach krótkoterminowych oraz z olanzapiną i aripiprazolem w badaniach długoterminowych, wnioskodawca wykonał porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego.

Ze względu na czas trwania badań uwzględnionych w porównaniu, metaanalizy podzielono na dwie części: dla badań krótkoterminowych (czas obserwacji od 4 do 12 tygodni) oraz dla badań długoterminowych (czas obserwacji od 24 tygodni do 18 miesięcy). Do metaanalizy badań krótkoterminowych zakwalifikowano łącznie 40 badań, a do metaanalizy badań długoterminowych 12 badań lurazydonu, aripiprazolu, kwetiapiny i olanzapiny.

Jako miarę efektu dla punktów ciągłych przyjęto standaryzowaną średnią różnic (SMD), a dla punktów binarnych iloraz szans (OR).

W żadnym z przeprowadzonych porównań nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz związanych z jakością życia.

Analiza skuteczności klinicznej

A) Wyniki porównań bezpośrednich

Lurazydon (40 i 120 mg) vs olanzapina (okres obserwacji: 6 tyg.) – badanie PEARL 2

W ramach porównania lurazydonu w dawkach 40 mg i 120 mg względem olanzapiny nie wykazano różnic istotnych statystycznie na korzyść lurazydonu w żadnym z analizowanych punktów końcowych. Jedyna istotna statystycznie różnica dotyczyła zmiennej binarnej – zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny, dla której wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu w dawce 120 mg (OR=1,73, 95% CI: 1,02; 2,92; p=0,04).

W pozostałych analizowanych punktach końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurazydonem a olanzapiną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 17. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniu krótkoterminowym – zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR 40 mg/d N=120		LUR 120 mg/d N= 119		OLA 15 mg/d N=123		LUR vs OLA OR (95% CI), p	
	n	%	n	%	n	%	LUR 40 mg/d	LUR 120 mg/d
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	43	35,8	53	44,5	39	31,7	1,20 (0,71; 2,05) p=0,5	1,73 (1,02; 2,92) p=0,04
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	16	13,3	9	7,6	8	6,5	2,21 (0,91; 5,38) p=0,08	1,18 (0,44; 3,16) p=0,75

LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Tabela 18. Porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną w badaniu krótkoterminowym – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	LUR 40 mg/d N=118		LUR 120 mg/d N=118		OLA 15 mg/d N=121		LUR vs OLA MD (95% CI), p	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	LUR 40 mg/d	LUR 120 mg/d
zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	-25,7	21,7	-23,6	22,8	-28,7	20,9	3,00 (-2,41; 8,41) p=0,28	5,10 (-0,45; 10,65) p=0,073
zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS	-6,0	5,4	-5,2	6,5	-6,2	5,5	0,20 (-1,19; 1,59) p=0,078	1,00 (-0,53; 2,53) p=0,2
zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS	-7,7	7,6	-7,5	7,6	-9,3	7,7	1,60 (-0,34; 3,54) p=0,11	1,80 (-0,14; 3,74) p=0,07
zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS	-12,4	10,9	-11,1	10,9	-13,3	9,9	0,90 (-1,74; 3,54) p=0,5	2,20 (-0,44; 4,84) p=0,1
zmiana wyniku CGI-S	-1,5*	1,1	-1,4*	1,1	-1,5*	1,1	0,00 (-0,28; 0,28) p=1,0	0,10 (-0,18; 0,38)** p=0,48

LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*)

*wartości pochodzą z publikacji Meltzer 2011, w analizie wnioskodawcy podano inne wartości, nie zidentyfikowano źródła tej rozbieżności

**wynik nieistotny statystycznie na podstawie obliczeń własnych analityków Agencji, w analizie wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie ze względu na przyjęcie innej wartości średniej dla poszczególnych ramion

Lurazydon (80 mg i 160 mg) vs kwetiapina XR

a) okres obserwacji: 6 tyg. – badanie PEARL 3

W ramach porównania lurazydon w dawce 160 mg vs kwetiapina nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla któregośkolwiek analizowanego punktu końcowego.

W ramach porównania lurazydon w dawce 80 mg nie wykazano różnic istotnych statystycznie na korzyść lurazydonu w żadnym z analizowanych punktów końcowych. Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego - zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS (wartości *baseline* pomiędzy ramionami były zbliżone) oraz w ocenie zmiany wyniku w podskali pozytywnej i ogólnej PANSS, odpowiedzi na leczenie i zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności.

W pozostałych analizowanych punktach końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurazydonem 80 mg a kwetiapiną XR.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 19. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną XR w badaniu krótkoterminowym – zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR 80 mg/d N=125		LUR 160 mg/d N=121		KWE XR 600 mg/d N=120*		LUR vs KWE XR OR (95% CI), p	
	N	%	N	%	n	%	LUR 80 mg/d	LUR 160 mg/d
odpowiedź na leczenie	81	65	96	79	92	79	0,48 (0,27; 0,86) p=0,013	1,00 (0,53; 1,88) p=0,996
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	36	28,8	28	23,1	23	19,2	1,71 (0,94; 3,10) p=0,08	1,27 (0,68; 2,36) p=0,45
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	16	12,8	12	9,9	6	5,0	2,79 (1,05; 7,39) p=0,039	2,09 (0,76; 5,77) p=0,154

LUR – lurazydon; OLA – olanzapina, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);

*dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie N=116

Tabela 20. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną XR w badaniu krótkoterminowym – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	LUR 80 mg/d N=125		LUR 160 mg/d N=121		KWE XR 600 mg/d N=116		LUR vs KWE XR MD (95% CI), p	
	średnia	SD	średnia	SD	średnia	SD	LUR 80 mg/d	LUR 160 mg/d
zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS	-22,2	20,1	-26,5	19,8	-27,8	19,4	5,60 (0,61; 10,59) p=0,029	1,30 (-3,69; 6,29) p=0,61
zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS	-5,1	4,5	-5,5	4,4	-5,4	4,3	0,30 (-0,81; 1,41) p=0,6	-0,10 (-1,21; 1,01) p=0,9
zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS	-7,7	6,7	-9,2	6,6	-9,7	6,5	2,00 (0,34; 3,66) p=0,019	0,50 (-1,16; 2,16) p=0,56
zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS*	-10,0	8,9	-12,3	8,8	-12,9	8,6	2,90 (0,68; 5,12) p=0,01	0,60 (-1,62; 2,82) p=0,6
zmiana wyniku CGI-S**	-1,5	1,1	-1,7	1,1	-1,7	1,1	0,20 (-0,08; 0,48) p=0,16	0,00 (-0,28; 0,28) p=1,0

LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); CGI –S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*);

*Wartości *baseline* dla średniego wyniku ogólnego w skali PANSS (SD): grupa LUR 80 mg/d: 97,7 (9,7); grupa LUR 160 mg/d 97,5 (11,8); grupa KWE XR 97,7 (10,2)

**Wartości *baseline* dla średniego wyniku w skali CGI-S (SD): LUR 80 mg/d 5,0 (0,5); LUR 160 mg/d 5,0 (0,6); KWE XR 4,9 (0,6)

b) okres obserwacji: 12 miesięcy – PEARL 3 Ext

W badaniu długoterminowym (kontynuacja badania PEARL 3, okres obserwacji: 6 tyg.) w ramach porównania lurazydon 40-160 mg vs kwetiapina nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy.

W odniesieniu do zmiennych binarnych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lurazydonu w odniesieniu do: ryzyka hospitalizacji w czasie 12 miesięcy; ryzyka hospitalizacji wśród pacjentów, którzy *a priori* spełnili kryteria nawrotu; liczby pacjentów, którzy spełnili kryteria pełnej remisji według RSWG (ang. *Remission in Schizophrenia Working Group*); zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności (w grupie pacjentów, którzy w krótko- i długoterminowej fazie badania otrzymywali lurazydon).

Analiza zmiennych ciągłych, dla których wyniki przedstawiono dla dwóch okresów w zależności od czasu uznanego jako *baseline*, tj. początek badania krótkoterminowego (6 tyg. + 12 miesięcy) lub początek badania długoterminowego (12 miesięcy), wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść lurazydonu w odniesieniu do: zmiany wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach; zmiany wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach; zmiany wyniku CGI-S.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Część wyników analizowana była z podziałem grupy:

- LUR-LUR - pacjenci, którzy zarówno w krótko- jak i długoterminowej części badania przyjmowali lurazydon,
- PLC-LUR - pacjenci, którzy w krótkoterminowej części badania otrzymywali placebo, a w części długoterminowej lurazydon.

Tabela 21. Porównanie skuteczności lurazydonu z kwetiapiną XR w badaniu długoterminowym – zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR 40-160 mg/d		KWE XR 200-800 mg/d		OR/HR (95% CI), p
	%	N	%	N	
prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy	23,7	139	33,6	79	HR=0,728 (0,410; 1,295), p=0,28
prawdopodobieństwo nawrotu, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania@	23,0	151	35,8	85	HR=0,66 (0,381; 1,143)***

Punkt końcowy		LUR 40-160 mg/d		KWE XR 200-800 mg/d		OR/HR (95% CI), p
prawdopodobieństwo hospitalizacji w czasie 12 miesięcy		9,8	139	23,1	79	HR=0,433 (0,188; 0,995), p<0,05
prawdopodobieństwo hospitalizacji wśród pacjentów, którzy <i>a priori</i> spełnili kryteria nawrotu ^{@@}		34,5	139	61,9	79	b.d., p<0,05
liczba pacjentów, którzy spełnili kryteria pełnej remisji według RSWG		61,9	139	46,3	79	OR=1,84 (1,05; 3,22), p=0,0322
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	LUR-LUR*	48,3	151	61,2	85	OR=0,59 (0,35; 1,02), p=0,0589
	PLC-LUR**	48,2	56	61,2	85	OR=0,59 (0,30; 1,17), p=0,1304
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	LUR-LUR*	9,3	151	21,1	85	OR=0,38 (0,18; 0,81), p=0,0123
	PLC-LUR**	8,9	56	21,1	85	OR=0,36 (0,13; 1,05), p=1,05

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); HR – iloraz hazardu (ang. *hazard ratio*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RSWG – *Remission in Schizophrenia Working Group*; b.d. – brak danych

*LUR-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurasidon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurasidon;

**PLC-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurasidon

***przedział ufności wskazuje na wynik nieistotny statystycznie, choć w publikacji znajduje się informacja, że wartość p dla tego HR wyniosła <0,05; nie zidentyfikowano przyczyny tej rozbieżności

@prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurasidon lub kwetiapinę w obu częściach badania (krótkoterminowej PEARL 3 i długoterminowej PEARL 3 Ext), niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania

@@w publikacji nie podano wartości HR oraz przedziału ufności, jedynie informację, że p <0,05 dla porównania w tym punkcie końcowym

W tabeli poniżej, w ślad za wnioskodawcą, wyniki podzielono w zależności od punktu czasowego, który przyjmowano jako odniesienie:

- początek badania krótkoterminowego (6 tyg. + 12 miesięcy),
- początek badania długoterminowego (12 miesięcy).

Tabela 22. Porównanie skuteczności lurasidonu z kwetiapiną XR w badaniach długoterminowych - zmienne ciągle

Punkt końcowy	Okres obserwacji	grupa	LUR 40-160 mg/d			KWE XR 200-800 mg/d			MD (95% CI), p
			Średnia	SD	N	średnia	SD	N	
zmiana wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach	6 tyg. + 12 m.	LUR-LUR	-34,6	20,7	132	-25,7	22,1	72	-8,90 (-15,10; -2,70), p=0,0054
	12 m.		-5,0	16,1	132	1,7	17,8	72	-6,70 (-11,65; -1,75), p=0,0086
	6 tyg. + 12 m.	PLC-LUR	-34,0	20,2	52	-25,7	22,1	72	-8,30 (-15,79; -0,81), p=0,0318
	12 m.		-13,1	18,7	52	1,7	17,8	72	-14,80 (-21,35; -8,25), p< 0,0001
zmiana wyn ku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach	6 tyg. + 12 m.	LUR-LUR	-7,2	4,6	132	-6,6	5,1	72	-0,60 (-2,01; 0,81), p=0,4064
	12 m.		-0,9	4,6	132	-0,8	4,2	72	-0,10 (-1,35; 1,15), p=0,8761
	6 tyg. + 12 m.	PLC-LUR	-7,5	5,8	52	-6,6	5,1	72	-0,90 (-2,86; 1,06), p=0,3699
	12 m.		-3,6	4,3	52	-0,8	4,2	72	-2,80 (-4,33; -1,27), p=0,0005
zmiana wyn ku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach	6 tyg. + 12 m.	LUR-LUR	-12,3	5,7	132	-9,6	5,9	72	-2,70 (-4,39; -1,01), p=0,002
	12 m.		-1,5	4,6	132	0,7	5,1	72	-2,20 (-3,61; -0,79), p=0,0026
	6 tyg. + 12 m.	PLC-LUR	-10,4	5,0	52	-9,6	5,9	72	-0,80 (-2,74; 1,14), p=0,4206

	12 m.		-3,4	5,8	52	0,7	5,1	72	-4,10 (-6,06; -2,14), p<0,0001
zmiana wyniku CGI-S	6 tyg. + 12 m.	LUR-LUR	-1,9	1,1	132	-1,6	0,8	72	-0,30 (-0,58; -0,02), p=0,0351
	12 m.		0,0	1,1	132	0,2	0,8	72	-0,20 (-0,48; 0,08), p=0,1588
	6 tyg. + 12 m.	PLC-LUR	-2,0	0,7	52	-1,6	0,8	72	-0,40 (-0,68; -0,12), p=0,0055
	12 m.		-0,7	0,7	52	0,2	0,8	72	-0,90 (-1,18; -0,62), p<0,0001

MD – średnia różnic (ang. mean difference); LUR-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurasidon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurasidon; PLC-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurasidon; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); CGI –S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*); Wartości baseline: wyn k całkowity PANSS: LUR-LUR: acute baseline 97,7 (10,3); 12-month baseline 66,7 (15,5); KWE-KWE acute baseline 97,9 (10,6); 12-month baseline 67,8 (14,2); PLC-LUR acute baseline 96,4 (10,6); 12-month baseline 76,3 (17,2) wynik z skali CGI-S: LUR-LUR acute baseline: 4,9 (0,5); 12-month baseline 3,0 (0,7); KWE-KWE acute baseline 4,9 (0,6); 12-month baseline 3,1 (0,8); PLC-LUR acute baseline 5,0 (0,4); 12-month baseline 3,7 (0,8)

B) Wyniki metaanalizy sieciowej

a) okres obserwacji: od 4 do 12 tygodni (badania krótkoterminowe)

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lurasydonom a kwetiapiną oraz aripiprazolem względem zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS/BPRS oraz istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurasydonu w porównaniu do olanzapiny względem tego punktu końcowego (LUR vs OLA: SMD=-0,22 (95% CrI: -0,4; -0,03)), który w większości badań włączonych do metaanalizy był pierwszorzędnym punktem końcowym.

Podobne wnioskowanie dotyczyło częstości zakończenia leczenia (z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności leczenia, czy z powodu zdarzeń niepożądanych), gdzie różnica pomiędzy lurasydonom a kwetiapiną i aripiprazolem była nieistotna statystycznie. Wykazano natomiast IS różnicę na niekorzyść lurasydu względem olanzapiny w odniesieniu do tych punktów końcowych.

W odniesieniu do pozostałych analizowanych punktów końcowych nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurasydonom a analizowanymi komparatorami.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 23. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności lurasydonu na podstawie badań krótkoterminowych - zmienne binarne

Punkt końcowy	OR (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie	1 (0,46; 1,77)	0,88 (0,42; 1,55)	1,34 (0,54; 2,41)
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	1,14 (0,88; 1,43)	1,55 (1,21; 1,91)	1,12 (0,83; 1,46)
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	1,04 (0,73; 1,39)	1,71 (1,25; 2,28)	1,08 (0,67; 1,57)
zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,42 (0,81; 2,25)	1,66 (1,03; 2,48)	1,13 (0,61; 1,82)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurasidon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – aripiprazol; PLC – placebo

Tabela 24. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności lurasydonu na podstawie badań krótkoterminowych - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	SMD (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	-0,15 (-0,35; 0,07)	-0,22 (-0,4; -0,03)	-0,04 (-0,26; 0,19)
zmiana PANSS podskali pozytywnej	-0,01 (-0,22; 0,19)	-0,11 (-0,32; 0,08)	0,03 (-0,21; 0,28)

Punkt końcowy	SMD (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zmiana PANSS podskali negatywnej	0,02 (-0,2; 0,25)	-0,09 (-0,28; 0,12)	-0,01 (-0,25; 0,25)
zmiana PANSS podskali ogólnej	-0,09 (-0,37; 0,21)	-0,11 (-0,39; 0,18)	-0,24 (-0,7; 0,23)
zmiana CGI-S	-0,01 (-0,23; 0,2)	-0,04 (-0,23; 0,16)	0,04 (-0,17; 0,29)
zmiana CGI-I	0,21 (-0,19; 0,58)	0,16 (-0,22; 0,53)	0,28 (-0,07; 0,64)

SMD - standaryzowana średnia różnic (ang. *standardized mean difference*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – arypiprazol; PLC – placebo; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); BPRS - krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*); CGI-I - skala poprawy ogólnego wrażenia klinicznego (ang. *Clinical Global Impression Improvement*).

b) okres obserwacji: od 24 tygodni do 18 miesięcy (badania długoterminowe)

W ramach porównania pośredniego LUR vs KWE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lurazydonu w ocenie większości analizowanych punktów końcowych: częstości hospitalizacji, zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny; zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności oraz względem zmiennych ciągłych: zmiany nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS); zmiany PANSS podskali pozytywnej; zmiany CGI-S.

W odniesieniu do porównania LUR vs OLA istotna statystycznie różnica na korzyść lurazydonu obejmowała jedynie ocenę zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej. Natomiast w ocenie zmiany PANSS w podskali negatywnej wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu.

W ramach porównania LUR vs ARY istotna statystycznie różnica na korzyść lurazydonu dotyczyła oceny zmiany nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) oraz zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej. Natomiast w ocenie zmiany PANSS w podskali negatywnej wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnicy istotnej statystycznie między lurazydonem a komparatorami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 25. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności lurazydonu na podstawie badań długoterminowych - zmienne binarne

Punkt końcowy	OR (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
nawrót	0,6 (0,29; 1,03)	3,02 (0,34; 10,23)	1,84 (0,81; 3,3)
hospitalizacja	0,37 (0,15; 0,73)	0,74 (0,25; 1,59)	b.d.
zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny	0,58 (0,29; 0,94)	1,62 (0,74; 2,83)	1,11 (0,49; 1,98)
zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności	0,47 (0,19; 0,84)	1,15 (0,48; 2,2)	0,62 (0,23; 1,24)
zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,94 (0; 4,85)	1,32 (0; 8,85)	0,98 (0; 7,32)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – arypiprazol; PLC – placebo; b.d. – brak danych

Tabela 26. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej skuteczności lurazydonu na podstawie badań długoterminowych - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	SMD (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zmiana nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS)	0,43 (0,15; 0,73)	0,23 (-0,07; 0,57)	0,38 (0,04; 0,71)
zmiana PANSS podskali pozytywnej	0,46 (0,19; 0,76)	1,45 (0,94; 1,97)	1,58 (1,04; 2,1)
zmiana PANSS podskali negatywnej	0,13 (-0,17; 0,42)	-0,68 (-1,18; -0,15)	-0,58 (-1,13; -0,07)
zmiana CGI-S	0,28 (0,02; 0,54)	-0,02 (-0,33; 0,27)	0,01 (-0,34; 0,32)

SMD - standaryzowana średnia różnic (ang. *standardized mean difference*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – arypiprazol; PLC – placebo; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych

(ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*); BPRS - krótka skala oceny stanu psychicznego (ang. *Brief Psychiatric Rating Scale*); CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego, mierząca nasilenie obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*).

Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy efektywności praktycznej włączono 3 publikacje: Newcomer 2018, Rajagopalan 2017, Osborne 2018.

Celem retrospektywnego badania kohortowego Newcomer 2018 (USA, dane z rejestrów pacjentów leczonych w ramach Medicaid lub posiadających ubezpieczenia komercyjne) było porównanie częstości hospitalizacji u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, po zmianie dotychczasowej terapii na lurasidon lub kwetiapinę. W grupie osób stosujących lurasidon było 238 pacjentów (średnia wieku 37,1 lat, 61% kobiety), a w grupie stosujących kwetiapinę 435 pacjentów (średnia wieku 37,6 lat, 52% kobiety). Analiza danych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w odsetku hospitalizacji z przyczyn związanych ze schizofrenią pomiędzy lurasidonom a kwetiapiną. Należy jednak wziąć pod uwagę, że brak wykazanej różnicy może wynikać z niskich odsetków wystąpienia hospitalizacji w tych grupach (10% dla lurasidonu, 14% dla kwetiapiny). W przypadku odsetka hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych oraz niezależnie od przyczyn, w obu przypadkach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lurasidonu (odpowiednio: OR=1,74; 95% CI: 1,11; 2,75; p<0,05 oraz OR=1,64; 95% CI: 1,05; 2,57; p<0,05).

W kolejnym badaniu retrospektywnym Rajagopalan 2017 udział wzięło 1 989 dorosłych pacjentów, z czego 209 otrzymało lurasidon. W badaniu oceniano adherencję pacjentów ze schizofrenią do terapii przeciwpsychotycznej za pomocą: współczynnika przerywania zalecanej terapii (MPR, ang. *Medication Possession Ratio* - stosunek dni, w których pacjent stosował lek do sumarycznej liczby dni w ciągu 6 analizowanych miesięcy), odsetka pacjentów, którzy przerywali leczenie oraz średniego czasu do przerwania terapii. Pacjentów stratyfikowano ze względu na rodzaj posiadanego ubezpieczenia (Medicaid lub ubezpieczenie komercyjne).

Analiza danych wykazała, że w grupie Medicaid średni wynik MPR dla pacjentów stosujących lurasidon był istotnie statystycznie lepszy, na co wskazuje wyższa uzyskana wartość współczynnika MPR (0,60), w porównaniu z pacjentami stosującymi inne leki przeciwpsychotyczne (0,41 do 0,48, p<0,05). Odsetek pacjentów przerywających leczenie na ponad 45 dni w grupie lurasidonu był istotnie niższy niż w grupach stosujących inne leki przeciwpsychotyczne. Średnia liczba dni nieprzerwanego leczenia (SD) wynosiła: dla lurasidonu 107 (64), aripiprazolu 85 (56), olanzapiny 87 (62), kwetiapiny 82 (60), rysperydonu 79 (59), zyprazydonu 74 (59).

W grupie pacjentów z ubezpieczeniem komercyjnym, średni wynik MPR w grupie stosującej lurasidon wyniósł 0,61 i był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie stosującej kwetiapinę (0,44) czy zyprazydon (0,43). Odsetek pacjentów przerywających stosowaną terapię na ponad 45 dni w grupie lurasidonu był istotnie niższy (44,4%) niż u pacjentów stosujących pozostałe leki (od 63,1 do 72%). W odniesieniu do średniej liczby dni nieprzerwanego leczenia (SD) lurasidon nie był istotnie statystycznie lepszy niż aripiprazol czy olanzapina, ale wykazano różnicę na korzyść lurasidonu w porównaniu do kwetiapiny i zyprazydonu.

W trzecim z analizowanych badań dot. oceny skuteczności praktycznej prospektywnym obserwacyjnym badaniu Osborne 2018 określano wpływ różnorodnych czynników na decyzję pacjenta o przerwaniu terapii lurasidonom. W badaniu analizowano zachowania 69 pacjentów, należy jednak zwrócić uwagę, że mniej niż połowa z nich miała zdiagnozowaną schizofrenię (49%), pozostali pacjenci doświadczali innych zaburzeń psychotycznych. Przed upływem 1. roku badania, 65% pacjentów przerwało terapię lurasidonom. W większości przypadków powodem przerwania leczenia był brak skuteczności terapii. Pacjenci otrzymujący wyższe dawki lurasidonu rzadziej rezygnowali ze stosowania leczenia. Spośród pacjentów, którzy nie wykazali oporności na leczenie i dobrze tolerowali wcześniejsze leki przeciwpsychotyczne, 80% stosowało lurasidon przez cały rok obserwacji.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszego rozdziału w AWA dot. oceny profilu bezpieczeństwa lurasidonu postanowiono o przedstawieniu wyników dla najistotniejszych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego (schizofrenia) możliwych działań niepożądanych występujących po terapiach przeciwpsychotycznych, wskazywanych przez wytyczne² WHO oraz eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Należą do nich : wzrost masy ciała, wystąpienie cukrzycy i zaburzeń metabolicznych, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia

² WHO mhGAP Guideline Update, Second-generation antipsychotic medications for psychotic disorders (including schizophrenia); https://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/q14/en/ dostęp: 10.12.2018 r.

przewodnictwa i rytmu serca, hiperprolaktynemia, sedacja, senność, parkinsonizm polekowy, akatyzyja, konieczność stosowania leków antycholinergicznyc.

W przypadku wystąpienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami w punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa innych niż ww. wymienione, zostały one opisane pod tabelą.

Szczegółowe dane dotyczące częstości wszystkich analizowanych w badaniach punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa znajdują się w rozdziale 4.6.5 AKL wnioskodawcy.

A) Wyniki porównań bezpośrednich

Lurazydon vs olanzapina (okres obserwacji: 6 tyg.) – badanie PEARL 2

Porównanie bezpośrednio LUR vs OLA wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR dla obu dawek w zakresie zmiennych dychotomicznych: klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%), wzrostu wagi, zmiany poziomu LDL na wysoki (tj. > 129 mg/dL) oraz zmiennych ciągłych: zmiany masy ciała, zmiany BMI, zmiany obwodu w talii, zmiany poziomu cholesterolu całkowitego, zmiany poziomu glukozy, zmiany poziomu insuliny, zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej, zmiany poziomu cholesterolu LDL, zmiany poziomu trójglicerydów, zmiany wskaźnika insulinooporności i hiperinsulinemii.

Dla LUR w dawce 120 mg wykazano IS różnicę na korzyść LUR odniesieniu do zmiany poziomu glukozy na wysoki (tj. > 100 mg/dL), zmiany poziomu trójglicerydów na wysoki (tj. > 203 mg/dL). Natomiast dla LUR 40 mg w odniesieniu do zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki (tj. >200 mg/dL).

Z porównania bezpośredniego wynika także, że profil bezpieczeństwa LUR 120 mg względem OLA jest mniej korzystny w odniesieniu do oceny: odsetka pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne, częstości występowania akatyzyji i dystonii.

Wykazano także IS różnicę na korzyść LUR vs OLA w ocenie: suchości w ustach (dla obu dawek), oraz IS różnicę na niekorzyść LUR w ocenie nadmiernego wydzielania śliny (dla 120 mg) – dane przedstawione w AKL wnioskodawcy.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 27. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych - zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR 40 mg/d		LUR 120 mg/d		OLA 15 mg/d		LUR vs OLA OR (95% CI), p	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	LUR 40 mg/d	LUR 120 mg/d
Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzyja								
odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne	24/119	20,2	48/118	40,7	22/122	18,0	1,15 (0,60; 2,18) p=0,6734	3,12 (1,73; 5,62) p=0,0002
akatyzyja	14/119	11,8	27/118	22,9	9/122	7,4	1,67 (0,70; 4,03) p=0,2503	3,73 (1,67; 8,32) p=0,0013
drżenie	2/119	1,7	9/118	7,6	7/122	5,7	0,28 (0,06; 1,38) p=0,1180	1,36 (0,49; 3,77) p=0,5587
dystonia	4/119	3,4	9/118	7,6	1/122	0,8	4,21 (0,46; 38,22) p=0,2017	9,99 (1,25; 80,15) p=0,0303
parkinsonizm	11/119	9,2	13/118	11,0	6/122	4,9	1,97 (0,70; 5,51) p=0,1967	2,39 (0,88; 6,52) p=0,0880
Masa ciała, BMI, obwód w talii								
istotny klinicznie (>7%) wzrost wagi	9/119	7,6	5/118	4,2	42/122	34,4	0,16 (0,07; 0,34) p<0,0001	0,08 (0,03; 0,22) p<0,0001
wzrost wagi	2/119	1,7	2/118	1,7	25/122	20,5	0,07 (0,02; 0,29) p=0,0003	0,07 (0,02; 0,29) p=0,0003
Sedacja								
sedacja	11/119	9,2	16/118	13,6	18/122	14,8	0,59 (0,27; 1,31) p=0,1922	0,91 (0,44; 1,87) p=0,7908
Prolaktyna								
zmiana poziomu	12/119	10,1	21/115	18,3	16/121	13,2	0,74 (0,33; 1,63)	1,47 (0,72; 2,97) p=0,2891

Punkt końcowy	LUR 40 mg/d		LUR 120 mg/d		OLA 15 mg/d		LUR vs OLA OR (95% CI), p	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	LUR 40 mg/d	LUR 120 mg/d
prolaktyny na wysoki*							p=0,4500	
Zdarzenia związane z układem nerwowym								
bezsenna	15/119	12,6	14/118	11,9	13/122	10,7	1,21 (0,55; 2,66) p=0,6372	1,13 (0,51; 2,52) p=0,7671
senność	12/119	10,1	18/118	15,3	11/122	9,0	1,13 (0,48; 2,67) p=0,7780	1,82 (0,82; 4,03) p=0,1423
Parametry metaboliczne								
zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki >200 mg/dL	4/115	3,5	9/102	8,8	17/115	14,8	0,21 (0,07; 0,64) p=0,0061	0,56 (0,24; 1,31) p=0,1816
zmiana poziomu glukozy na wysoki >100 mg/dL	18/118	15,3	11/114	9,6	27/121	22,3	0,63 (0,32; 1,21) p=0,1649	0,37 (0,17; 0,79) p=0,0102
zmiana poziomu HbA1c na wysoki >6 mg/dL	8/133	7,1	5/101	5,0	7/112	6,3	1,14 (0,40; 3,27) p=0,8031	0,78 (0,24; 2,54) p=0,6819
zmiana poziomu HDL na niski <35 mg/dL	12/115	10,4	5/102	4,9	10/115	8,7	1,22 (0,51; 2,96) p=0,6543	0,54 (0,18; 1,64) p=0,2777
zmiana poziomu LDL na wysoki >129 mg/dL	4/115	3,5	9/102	8,8	15/115	13,0	0,24 (0,08; 0,75) p=0,0138	0,65 (0,27; 1,55) p=0,3253
zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki >203 mg/dL	10/115	8,7	7/102	6,9	19/115	16,5	0,48 (0,21; 1,09) p=0,0783	0,37 (0,15; 0,93) p=0,0337

* za wysoki poziom prolaktyny przyjęto u mężczyzn > 17,7 ng/mL, u kobiet > 29,2 ng/mL

W badaniu porównywano także parametry związane z badaniem EKG takie jak odstęp QTcF > 500 ms oraz wzrost odstępu QTcF ≥ 60 ms, jednak ze względu na niewystąpienie tych punktów końcowych w żadnej z analizowanych grup pominięto je w powyższej tabeli.

Tabela 28. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z olanzapiną w badaniach krótkoterminowych - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	LUR 40 mg/d N=119			LUR 120 mg/d N=118			OLA 15 mg/d N=122			LUR vs OLA MD (95% CI), p	
	baseline średnia (SD)	średnia	SD	baseline średnia (SD)	średnia	SD	baseline średnia (SD)	średnia	SD	LUR 40 mg/d	LUR 120 mg/d
zmiana masy ciała, kg	76,4 (19,3)	1	2,9	75,4 (18,6)	1	2,2	76,0 (20,1)	4,1	4,3	-3,10 (-4,02; -2,18) p<0,0001	-3,10 (-3,96; -2,24) p<0,0001
zmiana BMI, kg	26,3 (5,9)	0,3	1	25,5 (5,0)	0,4	0,7	26,0 (6,1)	1,4	1,4	-1,10 (-1,41; -0,79) p<0,0001	-1,00 (-1,28; -0,72) p<0,0001
zmiana obwodu w talii, cm	91,2 (15,9)	1,4	8,2	90,4 (13,7)	1	4,2	91,1 (15,2)	3,4	4,9	-2,00 (-3,71; -0,29) p=0,0228	-2,40 (-3,55; -1,25) p<0,001
zmiana poziomu prolaktyny ng/mL	10,2 (9,8)	2,1	13,9	10,6 (12,2)	10,9	28,1	11,1 (137)	5,0	12,2	-2,90(-6,21; 0,41) p=0,0868	5,90 (0,39; 11,41) p=0,037
zmiana QTc, ms	-	5,1	-	-	4,5	-	-	4,4	-	-	-
zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mg/dL	197,8 (43,4)	-8,6	29,8	191,9 (42,6)	-7,3	25,3	193,8 (44,9)	9,6	31,2	-18,20 (-25,90; 10,50) p<0,0001	-16,90 (-24,08; 9,72) p<0,0001
zmiana poziomu glukozy, mg/dL	96,1 (20,2)	0	19,2	95,7 (19,9)	0,5	20,9	94,2 (17,1)	10,3	34,8	-10,30 (-17,37; -3,23) p=0,0047	-9,80 (-17,04; 2,56) p=0,0085
zmiana poziomu insuliny	19,1 (28,1)	-3,1	31,5	15,9 (24,5)	-1,3	24,3	13,2 (13,9)	5,9	30,8	-9,00 (-16,87; 1,13) p=0,0259	-7,20 (-14,21; -0,19) p=0,0451
zmiana HbA1c, %	5,65 (0,43)	-0,04	0,24	5,57 (0,46)	0,06	0,29	5,58 (0,48)	0,18	0,57	-0,22 (-0,33; -0,11) p=0,0001	-0,12 (-0,23; -0,01) p=0,04
zmiana poziomu cholesterolu HDL, mg/dL	48,0 (13,5)	-0,9	9,3	46,2 (12,4)	-0,4	8,5	48,4 (13,2)	-2,1	9,3	1,20 (-1,15; 3,55) p=0,3176	1,70(-0,55; 3,95) p=0,1405
zmiana poziomu cholesterolu LDL, mg/dL	116,1 (34,9)	-4,9	23,3	112,6 (33,3)	-4,6	20,9	113,8 (34,7)	4,3	25,9	-9,20 (-15,42; -2,98) p=0,0041	-8,90 (-14,84; -2,96) p=0,0037
zmiana poziomu trójglicerydów	143,7 (88,3)	-0,9	9,3	144,9 (96,6)	-0,4	8,5	133,6 (74,9)	-2,1	9,3	1,20 (-1,15; 3,55) p=0,3176	1,70 (-0,55; 3,95) p=0,1405
zmiana HOMA-IR*, U	5,52 (10,94)	-1,3	11,57	4,10 (7,27)	-0,28	7,72	3,27 (4,00)	2,61	11,97	-3,91 (-6,88; -0,94) p=0,0105	-2,89 (-5,43; -0,35) p=0,0267

LUR – lurazydon; OLA – olanzapina; MD – średnia różnic (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); QTC – odstęp QT; *HbA1c* – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*)

*Wskaźnik insulinooporności

Lurazydon vs kwetiapina XR

a) okres obserwacji: 6 tyg. – badanie PEARL 3

Porównanie bezpośrednio LUR vs KWE wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR dla obu dawek w zakresie zmiennych dychotomicznych: klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%), zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki (tj. > 200 mg/dL) oraz częstości występowania suchości w ustach oraz zmiennych ciągłych: zmiany masy ciała, zmiany BMI, zmiany wyników ESS (senność w ciągu dnia).

Dla LUR w dawce 80 mg wykazano IS różnicę na korzyść LUR odniesieniu do zmiennych binarnych: wzrostu wagi, senności oraz w zakresie parametrów metabolicznych (zmiany poziomu trójglicerydów na wysoki (tj. > 203 mg/dL)). Natomiast tylko dla LUR 160 mg w odniesieniu do zmiany poziomu LDL na wysoki (tj. >129 mg/dL).

Z porównania bezpośredniego wynika także, że profil bezpieczeństwa LUR względem KWE jest mniej korzystny w odniesieniu do oceny częstości występowania akatyzji (LUR 80 mg), zmiany poziomu prolaktyny na wysoki (LUR 160 mg) oraz zmiany objawów pozapiramidowych w ocenie BAS (dla 160 mg) oraz w ocenie SAS (dla obu dawek).

Wykazano także IS różnicę na korzyść LUR vs OLA w ocenie częstości występowania zawrotu głowy (dla obu dawek), czy zaparc (dla 160 mg) oraz IS różnicę na niekorzyść LUR w ocenie częstości występowania niepokoju (dla 80 mg) – dane przedstawione w AKL wnioskodawcy.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 29. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapią XR w badaniach krótkoterminowych - zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR 80 mg/d		LUR 160 mg/d		KWE XR 600 mg/d		LUR vs KWE XR OR (95% CI), p	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	LUR 80 mg/d	LUR 160 mg/d
Pozapiramidowe zdarzenia niepożądane i akatyzja								
przynajmniej 1 zdarzenie pozapiramidowe	14/125	11,2	16/121	13,2	7/119	5,9	2,02 (0,78; 5,19) p=0,1451	2,44 (0,96; 6,16) p=0,0596
odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne	20/125	16,0	21/121	17,0	11/119	9,0	1,87 (0,85; 4,069) p=0,1172	2,06 (0,95; 4,49) p=0,0685
akatyzja	10/125	8,0	9/121	7,4	2/119	1,7	5,09 (1,09; 23,73) p=0,0384	4,70 (0,99; 22,24) p=0,0509
drżenie	4/125	3,2	4/121	3,3	1/119	0,8	3,90 (0,43; 35,42) p=0,2265	4,03 (0,44; 36,64) p=0,2153
dystonia	3/125	2,4	2/121	1,7	1/119	0,8	2,90 (0,30; 28,29) p=0,3592	1,98 (0,18; 22,17) p=0,5698
parkinsonizm	7/125	5,6	8/121	6,6	4/119	3,4	1,71 (0,49; 5,98) p=0,4044	2,04 (0,60; 6,95) p=0,2567
Masa ciała, BMI, obwód w talii								
istotny klinicznie (> 7%) wzrost wagi	5/116	4,3	5/113	4,4	17/111	15,3	0,25 (0,09; 0,70) p=0,0084	0,26 (0,09; 0,72) p=0,0099
wzrost wagi	1/125	0,8	2/121	1,7	8/119	6,7	0,11 (0,01; 0,91) p=0,0404	0,23 (0,05; 1,12) p=0,0693
Prolaktyna								
zmiana poziomu prolaktyny na wysoki*	14/111	12,6	29/114	25,4	9/107	8,4	1,57 (0,65; 3,80) p=0,3157	3,72 (1,67; 8,29) p=0,0013
EKG								
odstęp QTc > 500 ms	0/125	0,0	0/121	0,0	0/119	0,0	NA	NA
Zdarzenia związane z układem nerwowym								
bezsenność	14/125	11,2	8/121	6,6	5/119	4,2	2,88 (1,00; 8,25) p=0,0495	1,61 (0,51; 5,08) p=0,4134
senność	5/125	4,0	8/121	6,6	16/119	13,4	0,27 (0,09; 0,76) p=0,0130	0,46 (0,19; 1,11) p=0,0834

Punkt końcowy	LUR 80 mg/d		LUR 160 mg/d		KWE XR 600 mg/d		LUR vs KWE XR OR (95% CI), p	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	LUR 80 mg/d	LUR 160 mg/d
Parametry metaboliczne								
zmiana poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: >200 mg/dL	8/111	7,2	6/114	5,3	17/107	15,9	0,41 (0,17; 1,00) p=0,0495	0,29 (0,11; 0,78) p=0,0136
zmiana poziomu glukozy na wysoki: >100 mg/dL	17/111	15,3	23/112	20,5	28/107	26,2	0,51 (0,26; 1,00) p=0,0500	0,73 (0,39; 1,37) p=0,3252**
zmiana poziomu HbA1c na wysoki >6 mg/dL	4/109	3,7	6/111	5,4	3/104	2,9	1,28 (0,28; 5,87) p=0,7486	1,92 (0,47; 7,90) p=0,3640
zmiana poziomu HDL na niski <35 mg/dL	6/111	5,4	16/114	14,0	10/107	9,3	0,55 (0,19; 1,58) p=0,2703	1,58 (0,68; 3,66) p=0,2825
zmiana poziomu LDL na wysoki: >129 mg/dL	8/111	7,2	7/114	6,1	16/107	15,0	0,44 (0,18; 1,08) p=0,0734	0,37 (0,15; 0,94) p=0,0374
zmiana poziomu trójglicerydów na wysoki: >203 mg/dL	3/111	2,7	6/114	5,3	11/106	10,4	0,24 (0,06; 0,89) p=0,0322	0,48 (0,17; 1,35) p=0,1632
Zdarzenia związane z układem pokarmowym								
suchość w ustach	2/125	1,6	2/121	1,7	9/119	7,6	0,20 (0,04; 0,94) p=0,0415	0,21 (0,04; 0,97) p=0,0459

* za wysoki poziom prolaktyny uznano u mężczyzn > 17,7 ng/mL; u kobiet > 29,2 ng/m;

** w analizie wnioskodawcy wynik był uznany za istotny klinicznie

Tabela 30. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną XR na podstawie badań krótkoterminowych - zmienne ciągłe

punkt końcowy	LUR 80 mg/d			LUR 160 mg/d			KWE XR 600 mg/d			LUR vs KWE MD (95% CI), p	
	baseline średnia (SD)	średnia (SD)	N	baseline średnia (SD)	średnia (SD)	N	baseline średnia (SD)	średnia (SD)	N	LUR 80 mg/d	LUR 160 mg/
zmiana objawów pozapiramidowych BAS	-	-0,1 (1,1)	125	-	0,1 (1,1)	121	-	-0,2 (1,1)	119	0,10 (-0,18; 0,38) p=0,4802	0,30 (0,02; 0,58) p=0,0349
zmiana objawów pozapiramidowych w SAS	-	0,0 (0,1)	125	-	0,0 (0,1)	121	-	-0,1 (0,1)	119	0,04 (0,01; 0,07) p=0,0051	0,05 (0,02; 0,08) p=0,0005
masa ciała, BMI, obwód w talii											
zmiana masy ciała, kg	76,1 (17,3)	0,6 (2,6)	116	74,4 (17,2)	0,6 (3,1)	113	72,1 (17,0)	2,1 (3,3)	111	-1,50 (-2,28; -0,72) p=0,0002	-1,50 (-2,34; -0,66) p=0,0006
zmiana BMI, kg/m ²	25,7 (4,95)	0,2 (0,9)	116	25,6 (4,85)	0,2 (1,0)	113	25,5 (5,2)	0,7 (1,1)	111	-0,50 (-0,76; -0,24) p=0,0002	-0,50 (-0,78; -0,22) p=0,0005
zmiana obwodu w talii, cm	88,3 (13,2)	0,9 (3,0)	115	87,0 (14,25)	1,3 (3,8)	110	87,35 (14,5)	1,8 (5,2)	111	-0,90 (-2,01; 0,21) p=0,1141	-0,50 (-1,70; 0,70) p=0,415
Prolaktyna											
zmiana poziomu prolaktyny, ng/mL	7,5*	0,8*	111	8,6*	3*	114	8,7*	-0,3*	107	-	-
EKG											
zmiana QTc, ms	-	3,1*	125	-	2,8*	121	-	3,0*	119	NA	NA
zdarzenia związane z układem nerwowym											
zmiana wyniku ESS (senność w ciągu dnia)	-	-1,1 (3,3)	119	-	-0,7 (3,2)	116	-	0,6 (3,2)	112	-1,70 (-2,53; -0,87) p=0,0001	-1,30 (-2,13; -0,47) p=0,0024
parametry metaboliczne											
zmiana HbA1c, %	5,4 (0,4)	0,1 (0,4)	109	5,5 (0,45)	0,0 (0,3)	111	5,5 (0,5)	0,0 (0,3)	104	0,07 (-0,03; 0,17) p=0,1538	-0,02 (-0,10; 0,06) p=0,6209

BAS – skala akatyżji Barnes; SAS – skala oceniająca nasilenie objawów pozapiramidowych; BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); ESS - skala senności Epworth (ang. *Epworth Sleepiness Scale*); HbA1c – hemoglobina glikowana;

*mediana

a) okres obserwacji: 12 miesięcy – PEARL 3 Ext

Wnioskodawca przedstawił analizowane punkty końcowe dla lurazydonu w podziale na podgrupy: LUR-LUR (pacjenci, którzy w krótko- i długoterminowej fazie badania otrzymywali lurazydon) oraz PLC-LUR (pacjenci, którzy w krótkoterminowej fazie badania otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowej - lurazydon), a także wyniki uzyskane z połączenia obu tych podgrup.

Porównanie bezpośrednio LUR vs KWE w 12 miesięcznym okresie obserwacji wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR w zakresie jednego punktu końcowego: klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%) po 6 miesiącach. Różnica ta dotyczyła grupy chorych przyjmujących od początku lurazydon (LUR-LUR). Nie wykazano IS różnicy w ocenie tego punktu końcowego, w przypadku gdy pacjenci przez pierwsze 6 tyg. otrzymywali placebo (PLC-LUR).

Z porównania bezpośredniego wynika także, że profil bezpieczeństwa LUR względem KWE jest mniej korzystny w obu analizowanych grupach w odniesieniu do oceny częstości występowania parkinsonizmu, wystąpienia przynajmniej jednego zdarzeń pozapiramidowych, odsetka pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne oraz w przypadku grupy LUR-LUR częstości wystąpienia akatyzji.

Wykazano także IS różnicę na korzyść LUR vs KWE w częstości występowania schizofrenii (we wszystkich grupach) oraz tachykardii ortostatycznej (połączone grupy LUR) – dane przedstawione w AKL wnioskodawcy.

Tabela 31. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną w badaniach długoterminowych – zmienne binarne

Punkt końcowy	LUR-LUR 40-160 mg		PLC-LUR 40-160 mg/d		połączone grupy LUR		KWE XR 200-800 mg/d		OR (95% CI), p			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	LUR-LUR vs KWE XR	PLC-LUR vs KWE XR	Połączone grupy LUR vs KWE XR	
przynajmniej 1 zdarzenie pozapiramidowe	18/151	11,9	12/56	21,4	30/207	14,5	3/85	3,5	3,70 (1,06; 12,95) p=0,0407	7,45 (2,00; 27,83) p=0,0028	4,63 (1,37; 15,62) p=0,0134	
odsetek pacjentów otrzymujących leki antycholinergiczne	29/151	19,2	12/56	21,4	41/207	19,8	5/85	5,9	3,80 (1,41; 10,24) p=0,0082	4,36 (1,44; 13,19) p=0,009	3,95 (1,50; 10,38) p=0,0053	
akatyzyja	19/151	12,6	6/56	10,7	25/207	12,1	2/85	2,4	5,97 (1,36; 26,31) p=0,0181	4,98 (0,97; 25,63) p=0,0548	5,70 (1,32; 24,63) p=0,0198	
parkinsonizm	9/151	6	9/56	16,1	18/207	8,7	0/85	0	11,40 (0,66; 198,36) p=0,0949	34,20 (1,95; 600,72) p=0,0157	16,69 (0,99; 280,25) p=0,0505	
istotny klinicznie > 7% wzrost wagi po 6 miesiącach	14/103	13,6	4/39	10,3	18/142	12,7	14/51	27,5	0,42 (0,18; 0,96) p=0,0392	0,30 (0,09; 1,01) p=0,0512	0,38 (0,17; 0,84) p=0,0173	
istotny klinicznie (> 7%) wzrost wagi po 12 miesiącach	9/78	11,5	4/29	13,8	13/107	12,1	5/33	15,2	0,73 (0,22; 2,37) p=0,6013	0,90 (0,22; 3,71) p=0,8796	0,77 (0,25; 2,36) p=0,6531	
wzrost masy ciała	9/151	6	1/56	1,8	10/207	4,8	7/85	8,2	0,71 (0,25; 1,97) p=0,5063	0,20 (0,02; 1,69) p=0,1406	0,57 (0,21; 1,54) p=0,2645	
Zdarzenia związane z układem nerwowym												
bezsennaść	12/151	7,9	4/56	7,1	16	207	7,7	8/85	9,4	0,83 (0,33; 2,12) p=0,6984	0,74 (0,21; 2,59) p=0,6376	0,81 (0,33; 1,96) p=0,635

LUR-LUR - grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurazydon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurazydon;

PLC-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurazydon ;

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

W badaniu analizowano także odsetek pacjentów, u których odstęp QTcF >500ms oraz u których wystąpił wzrost odstępu QTcF > 60 ms, jednak w żadnej z analizowanych grup nie wystąpił ten punkt końcowy, więc nie przedstawiano go w powyższej tabeli.

Tabela 32. Porównanie bezpieczeństwa lurazydonu z kwetiapiną XR w badaniach długoterminowych - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	LUR-LUR 40-160 mg		PLC-LUR 40-160 mg/d		Połączone grupy LUR		KWE XR 200-800 mg/d		MD (95% CI), p		
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	LUR-LUR vs KWE XR	PLC-LUR vs KWE XR	Połączone grupy LUR vs KWE XR
zmiana masy ciała – 6 miesięcy	1,3 (4,0)	103	0,4 (4,6)	39	1,1 (4,2)	139	2,4 (6,3)	51	-1,10 (-2,99; 0,79) p=0,2567	-2,00 (-4,25; 0,25) p=0,0853	-1,35 (-3,21; 0,52) p=0,1583
zmiana masy ciała – 12 miesięcy	0,7 (3,4)	78	0,3 (4,9)	29	0,6 (3,9)	107	1,2 (4,6)	33	-0,50 (-2,24; 1,24) p=0,5748	-0,90 (-3,28; 1,48) p=0,4607	-0,61 (-2,34; 1,12) p=0,4923
zmiana BMI, kg/m ² – 6 miesięcy	0,5 (1,4)	103	0,1 (1,6)	39	0,4 (1,5)	142	0,8 (2,1)	51	-0,30 (-0,94; 0,34) p=0,3571	-0,70 (-1,46; 0,06) p=0,0761	-0,40 (-1,03; 0,23) p=0,2126
zmiana BMI, kg/m ² – 12 miesięcy	0,3 (1,2)	78	0,1 (1,7)	29	0,2 (1,4)	107	0,5 (1,6)	33	-0,20 (-0,81; 0,41) p=0,52	-0,40 (-1,23; 0,43) p=0,3458	-0,25 (-0,86; 0,35) p=0,4104
zmiana obwodu w talii, cm – 6 miesięcy	1,4 (5,0)	103	0,2 (6,7)	39	1,1 (5,5)	142	1,2 (8,4)	51	0,20 (-2,30; 2,70) p=0,8756	-1,00 (-4,12; 2,12) p=0,5315	-0,13 (-2,61; 2,35) p=0,9185
zmiana obwodu w talii, cm – 12 miesięcy	0,9 (3,8)	78	1,6 (5,7)	29	1,1 (4,4)	107	0,6 (4,3)	33	0,30 (-1,39; 1,99) p=0,7289	1,00 (-1,54; 3,54) p=0,4435	0,50 (-1,19; 2,19) p=0,5624
zmiana QTcF, ms	5,8 (b.d.)	76	8,7 (b.d.)	29	6,6 (bd)	105	0,8 (bd)	31	-	-	-

LUR-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurazydon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurazydon; PLC-LUR – grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurazydon; KWE – kwetiapina; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); QTcF – skorygowany odstęp QT; b.d.- brak danych

B) Wyniki metaanalizy sieciowej

a) okres obserwacji: od 4 do 12 tygodni (badania krótkoterminowe)

Z porównania pośredniego wyniku, że profil bezpieczeństwa LUR względem KWE, OLA i ARY jest bardziej korzystny w ocenie częstości występowania wzrostu masy ciała, względem KWE i OLA w ocenie klinicznie istotnego (>7%) wzrostu masy ciała oraz zmiany masy ciała. Metaanaliza sieciowa wykazała także istotne statystycznie różnice na niekorzyść LUR w ocenie zmiany poziomu prolaktyny względem KWE i ARY.

W porównaniu pośrednim wykazano także, że częstość stosowania leków antycholinergicznym w grupie LUR była wyższa względem KWE i OLA – wyniki przedstawione w AKL wnioskodawcy.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Tabela 33. Wyniki metaanalizy sieciowej badań krótkoterminowych dotyczące bezpieczeństwa – zmienne binarne

Punkt końcowy	OR (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
wzrost masy ciała	0,21 (0,04; 0,52)	0,1 (0,04; 0,18)	0,29 (0,05; 0,8)
klinicznie istotny (>7%) wzrost masy ciała	0,28 (0,15; 0,43)	0,18 (0,11; 0,26)	0,71 (0,29; 1,32)
występowanie zdarzeń EPS	2,77 (0,15; 9,15)	3,61 (0,05; 17,17)	1,68 (0,01; 6,68)
stosowanie leków antycholinergicznym	2,45 (1,44; 3,84)	2,2 (1,46; 3,15)	1,99 (0,88; 3,59)
akatyżja	7,05 (0,41; 26,06)	4,53 (0,93; 10,87)	2,59 (0,23; 7,92)
parkinsonizm	9,76 (0; 762,66)	2,92 (273,13)	66,36 (0; 93658,3)
drżenie	26,46 (0,69; 397,79)	1,09 (0,4; 2,12)	1,84 (0,8; 3,45)
dystonia	7,49 (0,21; 75,28)	9,65 (0,56; 126,23)	b.d.
sedacja	1,04 (0,48; 1,78)	0,71 (0,39; 1,13)	0 (0; 0)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – arypiprazol; EPS – objawy pozapiramidowe (ang. *extrapyramidal symptoms*); b.d. – brak danych

Tabela 34. Wyniki metaanalizy sieciowej badań krótkoterminowych dotyczące bezpieczeństwa - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Model	SMD (95% CrI)		
		LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zmiana masy ciała	random	0,52 (0,15; 0,88)	0,6 (0,27; 0,95)	0,07 (-0,42; 0,57)
zmiana poziomu prolaktyny	random	-0,33 (-0,66; -0,01)	0,07 (-0,21; 0,37)	-0,36 (-0,73; -0,01)

SMD – standaryzowana średnia różnic (ang. *standardized mean difference*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY – arypiprazol;

b) okres obserwacji: od 24 tygodni do 18 miesięcy (badania długoterminowe)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że profil bezpieczeństwa LUR względem OLA i ARY jest bardziej korzystny w ocenie jednego punktu końcowego: zmiany BMI. Natomiast profil bezpieczeństwa LUR jest mniej korzystny w ocenie zmiany QTc (względem ARY) oraz w ocenie stosowania leków przeciwcholinergicznym (względem KWE).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych.

Szczegółowe wyniki badań bezpośrednich oraz metaanalizy sieciowej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 35. Wyniki metaanalizy sieciowej badań długoterminowych dotyczące - zmienne binarne

Punkt końcowy	OR (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zdarzenia niepożądane	0,7 (0,35; 1,16)	1,17 (0,48; 2,18)	0,82 (0,34; 1,54)
klinicznie istotny wzrost masy ciała (>7%)	0,78 (0; 13,88)	0,36 (0; 19,25)	0,73 (0; 49,91)
stosowanie leków antycholinergicznyc	3,98 (1,09; 10,47)	1,94 (0,39; 5,71)	1,72 (0,34; 5,12)
akatyżja	7,45 (0,81; 42,09)	5,16 (0,07; 55,64)	3,24 (0,05; 35,13)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI- przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE- kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY - aripiprazol;

Tabela 36. Wyniki metaanalizy sieciowej badań długoterminowych dotyczące bezpieczeństwa - zmienne ciągłe

Punkt końcowy	SMD (95% CrI)		
	LUR vs KWE	LUR vs OLA	LUR vs ARY
zmiana masy ciała	0,13 (-1,21; 1,55)	1,45 (-0,13; 3,06)	0,96 (-0,77; 2,68)
zmiana poziomu prolaktyny	-0,08 (-2,84; 2,39)	0,96 (-2,24; 4,12)	0,74 (-2,88; 4,17)
zmiana BMI	0,15 (-0,3; 0,59)	1,64 (1,14; 2,16)**	1,07 (0,54; 1,61)**
zmiana QTc	-0,14 (-0,55; 0,27)	-0,28 (-0,71; 0,16)	-0,65 (-1,15; -0,14)

SMD – standaryzowana średnia różnic (ang. *standardized mean difference*); CrI- przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); LUR – lurazydon; KWE- kwetiapina; OLA – olanzapina; ARY - aripiprazol; BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*);

** Wynik istotny statystycznie, w AKL wnioskodawcy nie wskazano na istotność statystyczną tego wyniku.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy weryfikacyjnej.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie 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 akatyżja i senność, których nasilenie było zależne od wielkości dawki przy dawkowaniu do 111 mg na dobę.

Baza WHO Uppsala Monitoring Centre

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu lurazydonu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Podejrzewane działania niepożądane lurazydonu wg WHO Uppsala Monitoring Centre

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia psychiatryczne	2286
Zaburzenia układu nerwowego	1838
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1611
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	962
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	850
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	744
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	446
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	432

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	281
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	250
Zaburzenia serca	176
Choroby oczu	163
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	160
Zaburzenia układu immunologicznego	128
Choroby nerek i układu moczowego	125
Zaburzenia naczyniowe	119
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	114
Zakażenia i zarażenia	111
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	78
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	75
Funkcjonowanie społeczne	66
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30
Zaburzenia endokrynologiczne	25
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	24
Zaburzenia ucha i błędnika	24
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Problemy z produktem	6

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> dostęp: 26.10.2018 r.

EMA, URPL, MHRA

Analitycy nie odnaleźli na stronach EMA, URPL, MHRA dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Latuda.

FDA

Odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa odnoszący się do leku Latuda. FDA zaleca ostrożność w zaprzestawaniu terapii uzależnienia od leków opioidowych za pomocą buprenorfiny lub metadonu podczas stosowania benzodiazepin i innych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy. Łączne stosowanie tych leków zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych, jednak szkody wyrządzone przez nieleczone uzależnienie od opioidów mogą przewyższać to ryzyko. Agencja zaleca, aby nie wstrzymywać terapii buprenorfiną czy metadonem u pacjentów otrzymujących leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (w tym Latudę) i wskazuje, że odpowiedni nadzór przez profesjonalistów ochrony zdrowia może zapewnić bezpieczeństwo kontynuowania terapii buprenorfiną / metadonem oraz innymi lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy (w tym Latudą).

Źródło: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575307.htm> (dostęp: 26.10.2018 r.)

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na bezpośrednim porównaniu lurazydonu z olanzapiną (badanie 6 tygodniowe) oraz kwetiapiną XR (badanie 6 tygodniowe oraz jego 12-miesięczne przedłużenie), a także na porównaniu pośrednim przeprowadzonym metodą metaanalizy sieciowej z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego dla porównania lurazydonu z olanzapiną, kwetiapiną i aripiprazolem (dla którego nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących go z ocenianą interwencją).

Wnioskodawca podzielił zidentyfikowane przez siebie badania na krótko- i długoterminowe i w obrębie tych dwóch grup metaanalizował wyniki. Pomimo że populacje włączone do badań były zbliżone (dorośli chorzy ze schizofrenią), to badania charakteryzowała duża heterogeniczność (badania długoterminowe różniły się pod względem wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego tj. występowanie nawrotów schizofrenii, nasilenie objawów choroby w skali PANSS, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, istotny klinicznie wzrost masy ciała czy występowanie zespołu metabolicznego, jak i długością czasu obserwacji, który wynosił od 24 do 78 tygodni (dla badań długoterminowych) oraz od 4 do 12 tygodni (dla badań krótkoterminowych).

Bezpośrednie porównanie skuteczności lurazydonu z olanzapiną nie wykazało różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, które częściej występowało w grupie chorych otrzymujących lurazydon w dawce 120 mg/d. W porównaniu do kwetiapiny XR, w badaniu krótkoterminowym wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej terapii w dawce 80 mg/d w odniesieniu do częstości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności, mniejszej zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS, jego podskali pozytywnej oraz ogólnej. Wnioski płynące z badania długoterminowego dla porównania z kwetiapiną XR nie pokrywają się z wnioskami płynącymi z krótkoterminowej fazy badania. W badaniu długoterminowym w większości analizowanych podgrup ocena zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS świadczyła na korzyść lurazydonu. Należy zwrócić uwagę, że do długoterminowej fazy badania włączali byli jedynie pacjenci, którzy spełniali kryteria odpowiedzi na leczenie po zakończeniu krótkoterminowej fazy badania, co może zawyżać wyniki na korzyść lurazydonu. Dodatkowo, badania krótko- i długoterminowe dotyczyły różnych schematów dawkowania lurazydonu i kwetiapiny XR (*fixed-dose* w krótkoterminowym i *flexible dose* w długoterminowym), co również może rzutować na uzyskane rozbieżności w płynących z nich wniosków.

Należy również zwrócić uwagę, że uzyskane w ramach badania długoterminowego wyniki nie są spójne dla wszystkich analizowanych w badaniu grup (różnią się w zależności od tego, czy w krótkoterminowej części badania pacjenci otrzymywali placebo czy lurazydon oraz jaki czas trwania badania był analizowany). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną XR w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w tym badaniu – prawdopodobieństwa nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy. Co istotne, wykazano zmniejszone ryzyko hospitalizacji w czasie 12 miesięcy u pacjentów stosujących lurazydon w porównaniu do kwetiapiny XR (HR 0,433; (0,188; 0,995) $p < 0,05$).

Metaanaliza badań krótkoterminowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurazydonem a aripiprazolem i kwetiapiną w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych, lurazydon był jednak istotnie statystycznie gorszy od olanzapiny w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów w skali PANSS/BPRS oraz zakończenia leczenia (z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności i z powodu zdarzeń niepożądanych).

Różnice jakie wykazano pomiędzy interwencją wnioskowaną a przyjętymi komparatorami dotyczyły głównie oceny profilu bezpieczeństwa.

Terapia lurazydonem względem aktywnych komparatorów wiązała się z korzystnym wpływem lurazydonu na: istotny klinicznie wzrost masy ciała ($o \geq 7\%$), parametry związane z nadwagą i otyłością (zmiana BMI, zmiana obwodu talii, zmiana masy ciała) oraz parametry metaboliczne (poziom cholesterolu, poziom glukozy, zmianę poziomu insuliny, HOMA-IR, HbA1c) w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych.

W opinii eksperta Agencji z uwagi na akceptowalny profil bezpieczeństwa lurazydonu przez pacjenta, terapia lurazydonem mogłaby stanowić wartościową opcję terapeutyczną szczególnie w populacji pacjentów chorujących na schizofrenię i zmagających się ze wzrostem masy ciała oraz występowaniem innych działań niepożądanych (np. senność, zaburzenia metaboliczne) po wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej. Co więcej obecność nadwagi, otyłości, zespołu metabolicznego może wpływać na jakość życia osób ze schizofrenią oraz utrudniać osiągnięcie remisji społecznej.

Warto jednak wskazać, że lurazydon charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa względem komparatorów w odniesieniu do: konieczności stosowania leków cholinergicznym, częstości występowania akatyzi, dystonii, hiperprolaktynemii oraz objawów pozapiramidowych.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące wnioskowanej interwencji potwierdzają wnioski płynące z AKL wnioskodawcy o jego mniejszym w porównaniu do komparatorów wpływie na przyrost masy ciała (Leucht 2013, Leucht 2017), ale zwiększonej częstości występowania objawów pozapiramidowych czy hiperprolaktynemii (Leucht 2013). W metaanalizie Leucht 2013 analizowane interwencje uszeregowano w kolejności od najmniejszego do największego wpływu na wzrost masy ciała, zmiany poziomu prolaktyny, czy występowania objawów pozapiramidowych. Na tej podstawie można stwierdzić, że lurazydon wykazuje znamienne przewagę nad olanzapiną, arypiprazolem i kwetiapiną w zakresie występowania niższego przyrostu masy ciała. Z kolei w zakresie występowania wzrostu poziomu prolaktyny wykazano, że lurazydon byłby znamienne gorszy od arypiprazolu i kwetiapiny (względem olanzapiny różnica była nieistotna statystycznie). Biorąc pod uwagę występowanie objawów pozapiramidowych – lurazydon był istotnie statystycznie gorzej tolerowany niż olanzapina, arypiprazol i kwetiapina.

Analiza efektywności praktycznej wykazała lepszą adherencję pacjentów do terapii lurazydonem w porównaniu z innymi terapiami przeciwpsychotycznymi (Rajagopalan 2017).

Należy jednak mieć na uwadze, że rekomendacje kliniczne dot. leczenia schizofrenii (WFSBP 2013) podkreślają konieczność indywidualnego doboru leku przeciwpsychotycznego. Wg światowych wytycznych WHO mhGAP 2015 żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi, stąd wybór leczenia powinien opierać się 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 (np. zyprazydon, arypiprazol, lurazydon czy też haloperidol, amisulpryd oraz asenapina).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena efektywności kosztowej refundacji preparatu Latuda (lurazydon, LUR) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią w porównaniu do doustnej terapii olanzapiną (OLA), kwetiapiną (KWE) i aripiprazolem (ARY).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy, tj. Latuda (LUR) porównano z terapiami: olanzapiną (OLA), kwetiapiną (KWE) i aripiprazolem (ARY).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym.

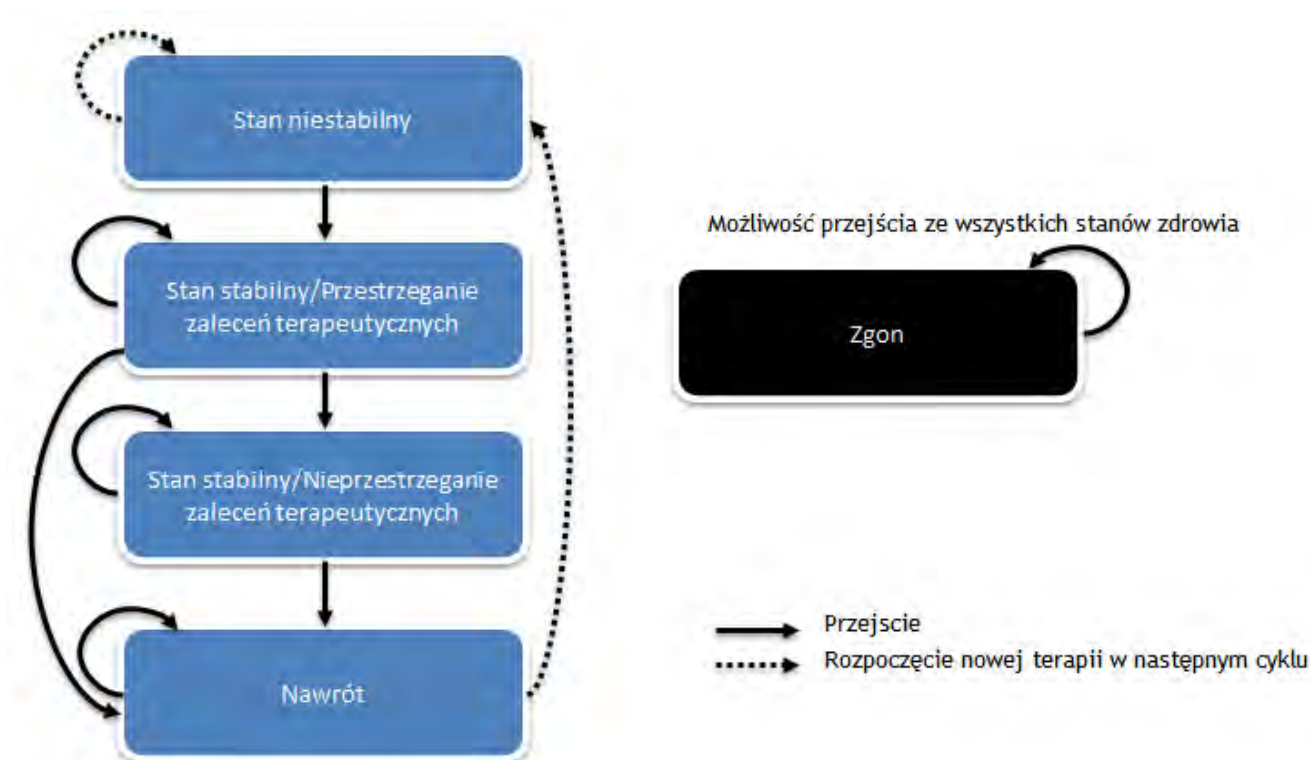
Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Do przeprowadzenia analizy CUA wykorzystano model Markowa uwzględniający następujące stany zdrowia: stan stabilny, stan niestabilny, nawrót, zgon. W przypadku stanu stabilnego rozróżnia się możliwość przestrzegania lub nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych. Ponadto model obejmuje działania niepożądane związane ze stosowaniem neuroleptyków, tj. przyrost masy ciała o $\geq 7\%$, objawy pozapiramidowe oraz wystąpienie cukrzycy.

Przewidziano 4 linie terapii antypsychotycznej. Niezależnie od interwencji zastosowanej w pierwszej linii (LUR, OLA, KWE lub ARY), kolejne linie są takie same i stanowią je terapie: amisulprydem, kłozapiną oraz terapia skojarzona rysperydon + kłozapina. Długość cyklu w modelu wynosi 6 tygodni, co jest podyktowane dostępnością badań dla lurazydonu o takim okresie obserwacji. Możliwość przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia przedstawiono na poniższym schemacie.



Rysunek 1. Struktura modelu

Źródło: AE wnioskodawcy

W przypadku terapii pierwszej linii prawdopodobieństwo przejść pomiędzy poszczególnymi stanami jest zmienne w czasie, przy zachowaniu stałego stosunku pacjentów przestrzegających zaleceń terapeutycznych do pacjentów nieprzestrzegających tych zaleceń wśród chorych, u których dochodzi do nawrotu choroby. W kolejnych liniach leczenia zastosowano stałe współczynniki prawdopodobieństwa nawrotu i przerwania leczenia (przejście do stanu: stan stabilny/nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych).

Rozpoczęcie terapii kolejnej linii może nastąpić po wystąpieniu nawrotu, a w pierwszym cyklu również w wyniku zaprzestania leczenia I linii.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W przedstawionym modelu za miarę skuteczności terapii przyjęto zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny, określone jako nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Uwzględniono także ryzyko nawrotu oraz wystąpienia działań niepożądanych.

Zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny

Prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia w pierwszym cyklu zostało określone na podstawie wyników metaanalizy sieciowej badań krótkoterminowych wykonanej w ramach AKL – wykorzystano wyniki porównania LUR, ARY, OLA i KWE względem placebo w postaci współczynnika OR oraz prawdopodobieństwo zakończenia leczenia dla placebo wyznaczone na podstawie odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania PEARL 3 (Loebel 2013a, opis badania znajduje się w rozdziale 4.1.3).

W kolejnych cyklach prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia dla LUR i KWE implementowano na podstawie krzywej przeżycia dla KWE modelowanej (rozkład Weibulla) przy wykorzystaniu wyników badania PEARL 3 Ext (Loebel 2013b, opis badania w rozdziale 4.1.3). Przyjęto założenie o proporcjonalności hazardów. W przypadku pozostałych komparatorów wykorzystano wyniki porównania z KWE w postaci hazardu względnego, który dla OLA zaczerpnięto z randomizowanego badania CATIE (Lieberman 2005), natomiast dla ARY uzyskano poprzez porównanie pośrednie wykonane przez autorów modelu.

W przypadku leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia, zgodnie z danymi z kalkulatora wnioskodawcy przyjęto stałe prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia w kolejnych cyklach. Ze względu na brak stosownych

badania, uznano brak różnic między KWE a amisulprydem, klozapiną oraz skojarzeniem klozapiny i rysperydonu i wartość prawdopodobieństwa wyznaczono w oparciu o dane dla kwetiapiny.

Nawrót

Prawdopodobieństwo nawrotu w przypadku LUR i KWE określono poprzez modelowanie krzywej przeżycia dla KWE (rozkład log-normalny) na podstawie danych dot. wystąpienia nawrotu pojedynczych pacjentów z badania PEARL 3 Ext. Dla uproszczenia modelu założono proporcjonalność hazardów, mimo że analiza krzywych przeżycia dla LUR i KWE nie potwierdza takiego założenia. Do określenia prawdopodobieństwa nawrotu dla ARY i OLA wyznaczono wartości HR dla porównania poszczególnych leków względem kwetiapiny, przy czym wykorzystano dane dotyczące ryzyka hospitalizacji, argumentując to brakiem odpowiednich danych oraz powiązaniem występowania nawrotu i hospitalizacji. W badaniu porównującym LUR i KWE (PEARL 3 EXT) dostępne były zarówno dane nt. ryzyka nawrotu, jak i hospitalizacji, o wykorzystaniu danych dot. nawrotu zdecydował ich konserwatywny charakter.

Wartości HR dla porównania ARY i OLA z kwetiapiną ze względu na brak innych danych uzyskano w drodze porównania pośredniego wykonanego przez autorów modelu.

Prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych liniach leczenia jest stałe i z uwagi na brak dostępnych danych, zostało wyznaczone w sposób analogiczny, jak prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia na tym etapie terapii.

Na podstawie wyników badania Chen 2010, w którym oceniano częstość nawrotów u pacjentów zaprzestających leczenia kwetiapiną i kontynuujących terapię, przyjęto, że spośród chorych, u których dochodzi do nawrotu 67% stanowią pacjenci nieprzestrzegający zaleceń terapeutycznych.

Objawy pozapiramidowe

Na podstawie publikacji Leucht 2013 za równoznaczne z występowaniem objawów pozapiramidowych uznano stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, w związku z czym wyniki oceny punktu końcowego posłużyły do wyznaczenia prawdopodobieństwa wystąpienia objawów pozapiramidowych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w opracowanym modelu jest stałe w czasie i zostało oszacowane na podstawie wartości ryzyka jego wystąpienia w grupie placebo w badaniu PEARL 3 (Loebel 2013a) oraz ilorazów szans dla porównań względem placebo uzyskanych w ramach metaanalizy sieciowej wykonanej przez wnioskodawcę (LUR i komparatory) oraz publikacji Leucht 2013 (kolejne linie leczenia, dla terapii klozapina + rysperydon przyjęto takie same ryzyko jak dla klozapiny w monoterapii).

Przyrost masy ciała o $\geq 7\%$

W badaniu PEARL 3 za istotną klinicznie uznano zmianę masy ciała o $\geq 7\%$, co przy uwzględnieniu średniej masy ciała pacjentów w tym badaniu, przyjęto w modelu jako równe 5,2 kg. W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej, jak również w opublikowanej analizie Leucht 2013 przyrost masy ciała względem placebo oszacowano jako SMD (standaryzowaną średnią różnicę), która stanowi iloraz różnicy średnich (MD) i skumulowanego odchylenia standardowego. SMD wskazuje wielkość różnicy między grupami, nie odzwierciedla jednak wartości tej różnicy wyrażonej w jednostkach, w jakich dokonywany jest pomiar danego parametru, w związku z tym w celu uzyskania wartości przyrostu masy ciała dla LUR, komparatorów i interwencji kolejnych linii, przyjęto założenia o wspólnej wartości skumulowanego odchylenia standardowego dla porównania vs. placebo. Wielkość tą obliczono przekształcając wzór na SMD i przyjmując za SMD wielkość uzyskaną w metaanalizie sieciowej badań krótkoterminowych dla porównania LUR vs. placebo, za MD zaś wynik metaanalizy badań krótkoterminowych porównujących LUR i placebo. Wartości SMD dla porównań poszczególnych interwencji vs. placebo przyjęto na podstawie wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w ramach AKL (LUR i komparatory) oraz opublikowanej metaanalizy sieciowej Leucht 2013. W przypadku skojarzenia klozapiny i rysperydonu przyjęto wynik jak dla samej klozapiny. Zgodnie z kalkulatorem wnioskodawcy, wielkość zmiany masy ciała w przypadku placebo przyjęto na podstawie wyników badania PEARL 3 (Loebel 2013a) jako 0,1 kg. Po uzyskaniu wartości przyrostu masy ciała dla poszczególnych interwencji wyrażonych jako MD, zakładając rozkład normalny cechy oraz SD wielkości skumulowanej wartości SD dla lurazydonu, oszacowano prawdopodobieństwo przyrostu masy ciała o $\geq 7\%$ dla poszczególnych interwencji.

Cukrzyca

Na podstawie NICE 2014 przyjęto założenie, że względny efekt wystąpienia cukrzycy w przypadku poszczególnych interwencji odpowiada względnemu efektowi przyrostu masy ciała. Oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy oparto o wyniki badania obserwacyjnego Koro 2002 oceniającego m.in. częstość występowania cukrzycy wśród pacjentów stosujących olanzapinę i rysperydon w Wielkiej

Brytanii. Bazując na prawdopodobieństwie wystąpienia cukrzycy w przypadku olanzapiny oraz wartościach OR vs. olanzapina wyznaczonych w oparciu o prawdopodobieństwo przyrostu masy ciała o $\geq 7\%$, oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy dla każdej z interwencji.

W przypadku wszystkich działań niepożądanych, prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest stałe w czasie.

Zgony

Ryzyko zgonu wyznaczono w oparciu o populacyjne ryzyko zgonu dla Polski (dane GUS z 2016 r.) oraz współczynnik zwiększenia ryzyka zgonu wśród pacjentów ze schizofrenią z badania Brown 2010.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków antypsychotycznych, nawrotu, zmiany leczenia oraz koszty działań niepożądanych i pozostałe koszty opieki medycznej. Zużycie poszczególnych zasobów, tj. liczbę wizyt lekarskich, długość hospitalizacji i stosowania leków (biperidenu) przyjęto na podstawie opinii eksperckiej z analiz HTA dla leku Abilify Maintena. Koszt poszczególnych świadczeń oszacowano wykorzystując wycenę punktową z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 41/2018/DSOZ oraz średni koszt za punkt wyznaczony na podstawie danych z kilku wybranych jednostek świadczących usługi w zakresie opieki psychiatrycznej wg Informatora o zawartych umowach przez poszczególne oddziały NFZ. Koszty poszczególnych świadczeń przedstawiono w rozdziale 2.7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Koszty leków antypsychotycznych

W ramach analizy założono, że lek Latuda będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej z odpłatnością ryczałtową. Ze względu na zróżnicowany zakres dawkowania za dzienną dawkę w miejsce DDD określonego przez WHO przyjęto 1 tabletkę. Zaproponowane przez wnioskodawcę ceny poszczególnych prezentacji są takie same, tzn. zastosowano mechanizm *flat price*.

W poniższej tabeli przedstawiono różnice w kosztach między wariantem z i bez RSS.

Tabela 38. Koszty produktów Latuda uwzględnione w AE wnioskodawcy [PLN]

Wariant	CZN (PLN)	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	WLF (PLN)	WDŚ (PLN)	Koszt NFZ (PLN)
Z RSS							
Bez RSS							

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Koszty pozostałych leków – komparatorów oraz leków stosowanych w dalszych liniach leczenia oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ na dzień 1 lipca 2018 r. jako średnie ważone udziałami w rynku poszczególnych preparatów wg danych DGL (marzec 2018 r.). Zużycie poszczególnych leków przyjęto na poziomie DDD wg WHO.

Roczne koszty farmakoterapii antypsychotycznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Roczne koszty leków antypsychotycznych uwzględnione w modelu

Lek	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Koszty leków I linii		
LUR z RSS		
LUR bez RSS		
ARY	1 619,79	1 675,62
KWE	1 028,81	1 149,93
OLA	1 154,34	1 229,74
Koszty leków kolejnych linii		
amisulpryd	1 319,91	1 391,62
klozapina	621,96	748,91
klozapina + rysperydon	1 374,72	1 619,46

LUR – lurazydon; ARY – aripiprazol; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina

Koszt zmiany terapii

Założono, że zmiana terapii u 30% pacjentów odbywa się w ramach hospitalizacji przez 28 dni, natomiast u 70% pacjentów poprzez 3 porady u psychiatry.

Koszt nawrotu

Koszt nawrotu w przypadku 90% pacjentów wiąże się z hospitalizacją przez 74 dni (w tym 80% w ramach opieki szpitalnej i 20% w ramach opieki dziennej), natomiast dla 10% pacjentów oznacza prywatne porady psychiatryczne odbywane raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Koszt prywatnej porady wyznaczono jako średnią z pięciu ośrodków z różnych miast Polski.

Koszt działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia objawów pozapiramidowych założono odbycie 2 wizyt u psychiatry oraz 4-tygodniowe leczenie biperidonem. Przyrost masy ciała wiąże się natomiast z odbyciem 1 wizyty u psychiatry. Koszty wystąpienia cukrzycy odpowiadają jedynie kosztom stosowania metforminy.

W przypadku kosztów leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych wykorzystano dane refundacyjne DGL. Zużycie leków określono wg DDD podanych przez WHO.

Pozostałe koszty opieki medycznej

W zależności od stanu pacjenta, tzn. remisji lub nawrotu choroby, założono różne częstości poszczególnych świadczeń: porad psychiatry, rozmów i grup wspierających, intensywnych rozmów w ramach psychoterapii, rehabilitacji szpitalnej oraz rehabilitacji w ramach opieki dziennej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.7.4 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wykorzystano zestaw użyteczności stanów zdrowia z publikacji Briggs 2008, który został wyznaczony w sposób bezpośredni metodą *time trade-off* (TTO, handlowania czasem) w populacji brytyjskiej: chorych na schizofrenię i zaburzenia schizoafektywne oraz wśród osób zdrowych. Spośród rozpatrywanych stanów zdrowia najniższe wartości użyteczności osiągają odpowiednio: nawrót i wystąpienie pozapiramidowych działań niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności z publikacji NICE 2014, skalkulowany na podstawie wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych za pomocą skali PANSS – stany zdrowia w modelu składają się z kilku stanów zdrowia opisanych wynikiem w tej skali.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr	LUR	ARY	KWE	OLA
Koszt leków antypsychotycznych [PLN] z RSS / bez RSS				
Koszty całkowite [PLN] z RSS / bez RSS				
Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS	-			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	-			
ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	-	/ 65 678	/ 50 139	/ 380 682

LUR – lurasidonum; ARY – aripiprazol; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna

Parametr	LUR	ARY	KWE	OLA
Koszt leków antypsychotycznych [PLN] z RSS / bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [PLN] z RSS / bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	-	[REDACTED] / 64 195	[REDACTED] / 47 952	[REDACTED] / 379 164

LUR – lurazydon; ARY – aripiprazol; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Latuda we wnioskowanym wskazaniu jest z perspektywy NFZ droższe i skuteczniejsze względem rozpatrywanych komparatorów. Różnice w QALY są jednak niewielkie: [REDACTED].

[REDACTED] i wynosi odpowiednio [REDACTED] z RSS i 65 678 PLN/QALY bez RSS oraz [REDACTED] z RSS i 50 139 PLN/QALY bez RSS. Natomiast dla porównania z OLA ICUR wynosi [REDACTED] z RSS i 380 682 PLN/QALY bez RSS [REDACTED].

Wnioski płynące z analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej są analogiczne jak dla analizy z perspektywy NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, że dnia 31 października 2018 r. doszło do zmiany wysokości progu opłacalności, w niniejszej części odstąpiono od przedstawienia oszacowań wnioskodawcy przeprowadzonych względem poprzednio obowiązującego progu. Analitycy Agencji przeprowadzili w tym zakresie obliczenia własne, które znajdują się w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

W związku z odnalezieniem badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z komparatorami, w których w części wyników wykazano wyższość LUR, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził zarówno jednokierunkową (deterministyczną) analizę wrażliwości, jak i analizę probabilistyczną, w ramach których testował wpływ zmiany wybranych parametrów na wyniki analizy, co zostało opisane w rozdziałach 2.11 i 2.12 AE wnioskodawcy.

Analiza deterministyczna

Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 3.2 AE wnioskodawcy. Dla porównania LUR vs. ARY i LUR vs. KWE do największego wzrostu wartości ICUR ([REDACTED], w zależności od porównania, perspektywy i zastosowania mechanizmu RSS) dochodzi w przypadku przyjęcia założenia o stosowaniu podwójnej dawki LUR (40, 80 lub 160 mg/dzień). Natomiast największy spadek ICUR – [REDACTED] – następuje w wyniku przyjęcia rozkładu Gomperta dla ryzyka nawrotu. Wariant ten jednocześnie generuje największy wzrost współczynnika ICUR dla porównania LUR vs. OLA – [REDACTED]. Najniższą wartość ICUR w przypadku porównania LUR vs. OLA uzyskuje się przy zwiększeniu odsetka pacjentów osiągających próg zwiększenia masy ciała o $\geq 7\%$ – spadek o [REDACTED] względem wartości podstawowej.

Wpływ na zmianę wnioskowania nt. efektywności kosztowej mają dwa z rozpatrywanych wariantów. Niezależnie od perspektywy w scenariuszu bez RSS do utraty efektywności kosztowej dochodzi w przypadku porównania

³139 953 PLN/QALY

LUR vs. ARY oraz LUR vs. KWE w wyniku przyjęcia założenia o podwójnym dawkowaniu LUR. Również zmiana zestawu użyteczności na wykorzystany w publikacji NICE 2014 powoduje, że LUR staje się nieopłacalny względem ARY. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS, utrata efektywności kosztowej LUR zachodzi jedynie względem ARY w wyniku podwójnego dawkowania LUR. Niezależnie od przyjętego wariantu, LUR pozostaje technologią nieopłacalną względem OLA.

Należy podkreślić wrażliwość wyników analizy na wielkość stosowanej dawki lurasidonu, zwłaszcza w przypadku porównania z aripiprazolem.

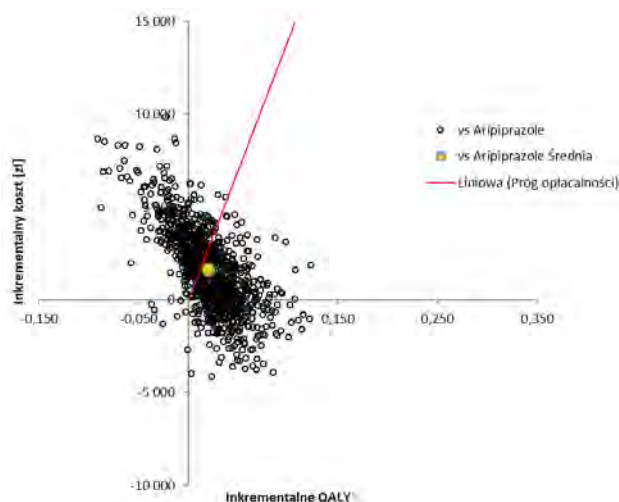
Analiza probabilistyczna

Założenia analizy probabilistycznej zostały opisane w rozdziale 2.12 AE wnioskodawcy. Zgodnie z danymi z kalkulatora, przeprowadzono 1000 symulacji. Wyniki analizy w postaci średnich inkrementalnych kosztów i efektów dla poszczególnych porównań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy probabilistycznej

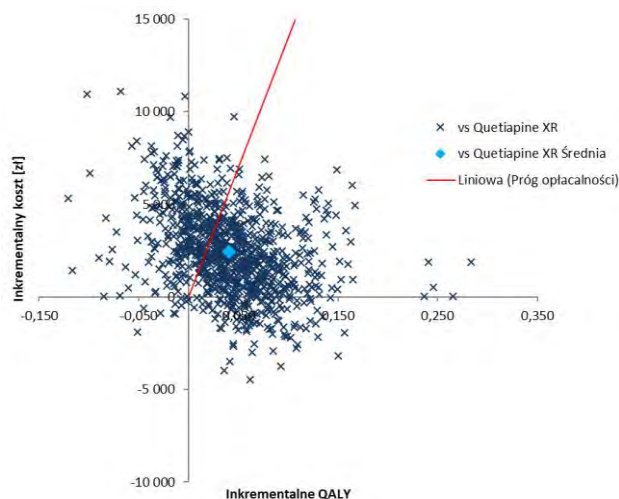
Delta	LUR vs. ARY	LUR vs. KWE	LUR vs. OLA
Perspektywa NFZ z RSS			
QALY inkrementalne	■	■	■
Koszty inkrementalne	■	■	■
Perspektywa NFZ bez RSS			
QALY inkrementalne	■	■	■
Koszty inkrementalne	■	■	■
Perspektywa wspólna z RSS			
QALY inkrementalne	■	■	■
Koszty inkrementalne	■	■	■
Perspektywa wspólna bez RSS			
QALY inkrementalne	■	■	■
Koszty inkrementalne	■	■	■

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej w postaci wykresu *CE plane*. Ze względu na nieznaczne różnice w wynikach analizy między perspektywą NFZ i wspólną, w niniejszej AWA ograniczono się jedynie do przedstawienia wyników z perspektywy płatnika publicznego.



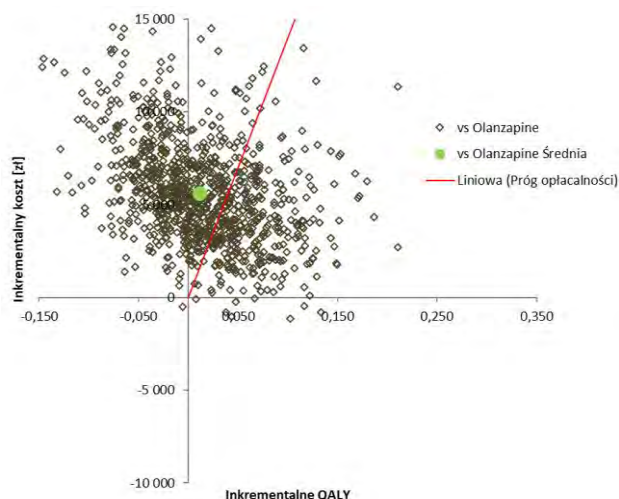
B

Rysunek 2. Wyniki analizy probabilistycznej LUR vs. ARY: A – p. NFZ z RSS; B – p. NFZ bez RSS



B

Rysunek 3. Wyniki analizy probabilistycznej LUR vs. KWE: A – p. NFZ z RSS; B – p. NFZ bez RSS



B

Rysunek 4. Wyniki analizy probabilistycznej LUR vs. OLA: A – p. NFZ z RSS; B – p. NFZ bez RSS

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w AE wnioskodawcy zostało wyznaczone w oparciu o wartość progu opłacalności obowiązującą przed 31 października 2018 r., tzn. 134 514 PLN/QALY. Załączony do analizy kalkulator, pozwala jednak na weryfikację wyników z uwzględnieniem aktualnego progu. Z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu RSS dla progu opłacalności w wysokości 139 953 PLN/QALY LUR jest technologią efektywną kosztową względem ARY, KWE i OLA z prawdopodobieństwem wynoszącym odpowiednio [redacted], zaś w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]. Z perspektywy wspólnej z RSS prawdopodobieństwo efektywności kosztowej LUR wynosi [redacted] względem ARY, [redacted] względem KWE oraz [redacted] względem OLA, natomiast bez RSS odpowiednio: [redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Zgodnie z wnioskiem lek Latuda ma być refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, tj. w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zaproponowany model ekonomiczny przewiduje rozpoczęcie leczenia jedynie w stanie niestabilnym choroby, nie uwzględnia chorych zmieniających leczenie w stanie remisji, np. z powodu działań niepożądanych dotychczasowej terapii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wyrazili wątpliwości odnośnie wyboru CUA jako techniki analitycznej dla porównania LUR i ARY. W związku z niską wiarygodnością metaanalizy sieciowej, brakiem porównania bezpośredniego LUR i ARY, wynikami przeglądu Leucht 2013 oraz podobnym profilem działania, zwrócono się do wnioskodawcy o przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że w przypadku niejednoznacznych wyników analizy klinicznej, analiza CUA pozwala na zrównoważoną ocenę korzyści zdrowotnych i ryzyka płynących z zastosowania interwencji ocenianej w miejsce komparatora. Z uwagi jednak na brak wysokiej jakości dowodów w zakresie porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa LUR i ARY, analitycy Agencji po przeanalizowaniu wyników AKL zdecydowali o przedstawieniu analizy konsekwencji kosztów, co zostało skomentowane w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził przegląd systematyczny dowodów dot. oceny porównawczej skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatorów. Wyniki przeglądu są niejednoznaczne, co zostało szerzej opisane w rozdziale 5.3.1
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wydłużenia i skrócenia horyzontu na wyniki analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono zarówno jednokierunkową analizę wrażliwości, jak i analizę probabilistyczną.

Nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie wyboru techniki użyteczności kosztów w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla porównania LUR vs. ARY. W związku z brakiem wysokiej jakości dowodów świadczących o istotnych różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie ww. technologii oraz niejednoznaczными wynikami porównania przeprowadzonego w AKL, jak i opublikowanego porównania Leucht 2013, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy konsekwencji kosztów LUR vs. ARY w ramach obliczeń własnych, jako analizy

uzupełniającej. Rozważano możliwość przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, o co zwrócono się do wnioskodawcy w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych, jednak w obliczu braku możliwości stwierdzenia czy zaobserwowane różnice są istotne klinicznie oraz krytyki wykorzystania analizy minimalizacji kosztów względem ARY przez agencję CADTH, odstąpiono od tej techniki. CADTH zwróciło uwagę, że dostępne dowody nie pozwalają na stwierdzenie braku różnic w efektywności porównywanych leków. Negatywny stosunek do analizy minimalizacji kosztów względem ARY wyrażono również w rekomendacji PBAC. Należy jednak zauważyć, że w przypadku PBAC ARY nie został uznany za właściwy komparator – stwierdzono, że w przeciwieństwie do drugiego komparatora – zyprazydonu, ARY nie należy do tej samej grupy farmakologicznej co LUR oraz uznano, że nie ma wystarczających przesłanek by wyróżnić grupę pacjentów, w której możliwe byłoby zastosowanie jedynie zyprazydonu lub ARY, z pominięciem innych opcji terapeutycznych. W przypadku obu agencji HTA, rozpatrywane analizy dotyczyły refundacji LUR w populacji węższej niż wnioskowana, tzn. nieodpowiadającej na leczenie innymi lekami lub w przypadku CADTH, u której istotne jest ograniczenie wpływu leczenia na przyrost masy ciała i parametry kardiometaboliczne. Dodatkowo analiza złożona do PBAC jako etap leczenia wskazywała fazę podtrzymującą. Niemniej zdecydowano, że techniką właściwą dla porównania LUR vs. ARY będzie analiza konsekwencji kosztów.

W przypadku wyznaczania prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia w dalszych cyklach, wykorzystano wartość HR dla porównania arypiprazol vs. kwetiapina wyrażoną jako iloraz rocznej częstości zaprzestania leczenia dla obydwu leków na podstawie porównania pośredniego z wykorzystaniem badań CATIE i Chrzanowski 2006. Osiągnięta w ten sposób wartość odpowiada RR i może znacznie odbiegać od HR, wobec czego wyniki uzyskane dla porównania lurazydon vs. arypiprazol obarczone są znaczną niepewnością, biorąc pod uwagę fakt, że prawdopodobieństwo nawrotu dla LUR zostało wyznaczone w odmienny sposób. Analogicznie oszacowano również wartości HR dla nawrotu w przypadku ARY i OLA. Dodatkowo, w tym przypadku wykorzystano wyniki dla punktów końcowych o zróżnicowanej definicji. W przypadku ARY w celu uzyskania wartości HR dla nawrotu względem KWE przeprowadzono porównanie pośrednie, wykorzystując przy tym dane dla punktów końcowych o trzech różnych definicjach – zaprzestanie leczenia z powodu braku skuteczności, hospitalizacja, nawrót choroby. Ostatecznie, porównanie tego parametru dla LUR i ARY ma charakter dwustopniowego porównania pośredniego. Postępowanie to jest zgodne z praktyką w opublikowanych analizach ekonomicznych porównujących LUR i ARY – Rajagopalan 2016 (model analogiczny do wykorzystanego w niniejszej analizie), czy O'Day 2013, zostało jednak ocenione przez agencję AWMSG (AWMSG 2015) jako źródło niepewności. Wg wyników analizy wrażliwości oszacowanie prawdopodobieństwa nawrotu ma znaczny wpływ na wyniki analizy, choć w obrębie testowanych wartości pozostaje bez wpływu na wnioskowanie. Wnioskodawca również wskazał wykorzystanie danych z porównań pośrednich przeprowadzonych na podstawie badań obejmujących populację o zróżnicowanej charakterystyce jako ograniczenie przedłożonej analizy. Zróżnicowanie pacjentów uczestniczących w wykorzystanych badaniach dotyczyło średniego wieku pacjentów w momencie diagnozy oraz kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów (obecność/brak zaburzeń schizoafektywnych, oporność na leczenie). Wykorzystanie punktów końcowych o różnej definicji do oceny prawdopodobieństwa nawrotu zostało uargumentowane brakiem odpowiednich danych oraz powiązaniem występowania nawrotu i hospitalizacji. Powołano się na opinię ekspercką, wg której 90% chorych z nawrotem schizofrenii jest hospitalizowanych. Należy jednak zauważyć, że w obrębie badania PEARL 3 Ext, gdzie badano zarówno ryzyko nawrotu, jak i hospitalizacji, wyniki uzyskane dla tych punktów końcowych różniły się znacznie – dla prawdopodobieństwa nawrotu HR wyniósł 0,728 (95% CI: 0,410; 1,295), podczas gdy dla ryzyka hospitalizacji HR = 0,433 (95% CI: 0,188; 0,995).

W celu uproszczenia modelu przyjęto założenie o proporcjonalności hazardu LUR vs. KWE dla ryzyka nawrotu, mimo że jak zwraca uwagę wnioskodawca, zgodnie z analizą krzywych przeżycia nie mają one przebiegu zbliżonego do linii prostych, nie są też równoległe. Ze względu na brak badań stanowiących bezpośrednie porównanie z LUR, oceniających częstość nawrotów dla większości leków w modelu, takie podejście zostało uznane przez wnioskodawcę za bardziej przejrzyste. Należy jednak podkreślić, że wiąże się to ze znacznym ograniczeniem wiarygodności uzyskanych wyników.

Wiarygodność założeń AE dot. nawrotu dodatkowo poddaje w wątpliwość zestawienie wyników AKL i różnic w kosztach nawrotu uzyskanych w ramach porównań poszczególnych interwencji. Wyniki AKL, choć nieistotne statystycznie, wskazują w kierunku większego ryzyka nawrotu w przypadku LUR niż ARY i OLA, tymczasem analizując koszty nawrotu w modelu w całym horyzoncie analizy, są one wyższe dla ARY niż LUR. Mając na uwadze przyjęte założenie, o stałym i niezależnym od wcześniejszej interwencji ryzyku nawrotu w kolejnych liniach leczenia, zaistniałych różnic należy upatrywać głównie w związku z ryzykiem nawrotu w I linii leczenia, które okazuje się być wyższe po stronie ARY.

Wśród ograniczeń modelu w AE podano pominięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych, które stanowią jeden z czynników wpływających na wybór terapii. Wskazano, że uwzględnienie tego parametru mogłoby jednak prowadzić do zdublowania konsekwencji zdrowotnych wynikających z wystąpienia cukrzycy. Zgodnie

z wynikami metaanalizy Leucht 2013, LUR wykazuje przewagę nad komparatorami w zakresie wydłużenia odcinka QT, w związku z czym przyjęte podejście ma charakter konserwatywny. Jednak metaanaliza sieciowa przeprowadzona w ramach AKL wykazała na IS różnicę na niekorzyść LUR vs. ARY dla punktu końcowego zmiana QTC, a wyniki bezpośredniego badania PEARL 3 Ext wskazują nieistotne statystycznie różnice między LUR a KWE również na niekorzyść LUR w tym zakresie. W związku z tym, ocena czy pominięcie zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu ma charakter konserwatywny jest trudna do przeprowadzenia.

W AE zwrócono również uwagę, że ograniczeniem analizy jest ocena kosztów z wykorzystaniem opinii eksperta, co zostało jednak uzasadnione brakiem alternatywnego źródła wiarygodnych danych dla polskiej populacji pacjentów ze schizofrenią. Należy jednak podkreślić, że jest to pojedyncza opinia.

Analitycy Agencji mają również wątpliwości co do zasadności naliczania kosztów zmiany leczenia w przypadku wystąpienia nawrotu. Jak zostało to zdefiniowane w AE, koszty zmiany leczenia związane są z hospitalizacją lub wizytą specjalistyczną. Uwzględnianie tych kosztów jest zasadne w przypadku przejścia ze stanu niestabilnego z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych do tego samego stanu w kolejnej linii leczenia. Natomiast biorąc pod uwagę fakt, że koszty nawrotu również związane są z hospitalizacją lub wizytami specjalistycznymi, to przypisanie dodatkowo kosztów zmiany leczenia sprawia, że najprawdopodobniej dwukrotnie naliczane są koszty tego samego świadczenia. Nie wydaje się prawdopodobne, aby w rzeczywistości pacjenci zasięgaliby oddzielnych porad w celu wyboru dalszej linii leczenia, zwłaszcza zaś w formie hospitalizacji. Podobne podejście zostało zastosowane także w modelu NICE 2014, tam jednak koszty zmiany leczenia uwzględniały jedynie wizyty u specjalisty.

Należy zauważyć, że w analizie założono, że koszty pozapiramidowych działań niepożądanych związane są ze stosowaniem biperidenu. Zgodnie z opinią prof. Siwka, terapię tych zaburzeń można prowadzić również stosując propranolol, leki z grupy benzodiazepin oraz prydynol. Z uwagi na odmienny zakres wskazań objętych refundacją, nieobejmujący objawów pozapiramidowych, uwzględnienie tych leków mogłoby wpłynąć na spadek kosztów z perspektywy NFZ. Ponadto, w rozdziale 2.6 analizy wnioskodawcy wskazano, że model zakłada 3-miesięczny okres trwania pozapiramidowych działań niepożądanych, co jest zgodne z modelami Rajagopalan 2016 i NICE 2014, podczas gdy koszty leczenia uwzględniają 4 tygodnie terapii. Przy wyznaczaniu kosztów działań niepożądanych wnioskodawca powołał się na opinię ekspercką z analizy dla Abilify Maintena, gdzie przyjęto miesięczny okres stosowania biperidenu. Wobec ww. opisanych rozbieżności zasadnym byłoby przetestowanie alternatywnych założeń odnośnie kosztów pozapiramidowych działań niepożądanych w ramach analizy wrażliwości. Ze względu na fakt, że zgodnie z założeniami modelu, LUR odznacza się najwyższą częstością tego typu działań niepożądanych, wydłużenie okresu ich leczenia miałyby największy wpływ na koszty związane z jego stosowaniem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ślad za agencją AWMSG, należy wskazać niespójności między dawkami LUR stosowanymi w modelu (20 – 80 mg) a dawkami przyjmowanymi przez pacjentów w badaniu PEARL 3 Ext, na którym oparto parametry skuteczności klinicznej LUR w modelu. W badaniu tym wg publikacji Loebel 2013b stosowano LUR w zmiennych dawkach w zakresie 40 – 160 mg, z czego tylko 2,6% chorych najczęściej stosowało dawkę 40 mg, a 11,9% – 80 mg. 57,6% pacjentów przyjmowało najczęściej 120 mg, a 27,8% – 160 mg. W związku z tym w modelu występuje ryzyko przeszacowania efektów/niedoszacowania kosztów LUR. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, przyjęcie założenia o podwójnym dawkowaniu leku Latuda prowadzi do utraty efektywności kosztowej względem ARY, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego mechanizmu RSS. Problem możliwości stosowania wyższej dawki i związane z tym podwojenie kosztów zostało również poruszone w ocenie agencji CADTH. Warto zauważyć, że w dokumencie CADTH 2014 wskazano, iż podmiot wnoszący o refundację zaproponował mechanizm podziału ryzyka typu *capping* dla dawki 160 mg. Jednocześnie jednak należy wskazać, że w badaniu PEARL 3 Ext tylko 10,6% pacjentów leczonych KWE stosowało najczęściej dawkę 400 mg, czyli dzienną dawkę przyjętą w modelu, a 88,3% przyjmowało najczęściej wyższą dawkę (600 mg lub 800 mg). W badaniach dotyczących ARY i OLA włączonych do metaanalizy wnioskodawcy zakres stosowanych dawek wahał się odpowiednio w zakresach 5 – 30 mg i 2,5 – 20 mg, podczas gdy w modelu założono dzienne dawkowanie na poziomie 15 mg dla ARY i 10 mg dla OLA, w związku z czym koszty po stronie komparatorów również mogą być niedoszacowane.

Należy zauważyć, że wyniki dotyczące przyrostu masy ciała zaczerpnięto prawdopodobnie z wykonanej w ramach AKL metaanalizy badań krótkoterminowych, co jest związane z ograniczeniem dostępności danych długoterminowych w tym zakresie dla placebo. Jednak powinno się mieć na uwadze, że różnice uzyskane dla krótkiego okresu, mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w wynikach długookresowych, co potwierdzają obserwacje

na podstawie bezpośrednich badań porównujących LUR i KWE – IS różnicę w zmianie masy ciała między interwencjami uzyskano tylko dla 6-tygodniowego okresu obserwacji.

Jako ograniczenie analizy wnioskodawca wskazał również brak opublikowanych zestawów użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych metodą EQ-5D dla pacjentów ze schizofrenią.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, że model wykorzystany w analizie został poddany walidacji wewnętrznej poprzez podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen oraz zrównanie wartości wejściowych poszczególnych parametrów dla LUR i komparatorów. Wg informacji przedstawionych w AE wnioskodawcy, walidacja nie wykazała błędów związanych z w prowadzeniem danych i strukturą modelu. Nie dołączono jednak raportu walidacji.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania LUR u pacjentów ze schizofrenią: Rajagopalan 2016, AWMSG 2015, SMC 2014, CADTH 2014, Rajagopalan 2013a oraz O'Day 2013, spośród których trzy pierwsze przeprowadzono techniką CUA i oparto o model o takiej samej strukturze jak wykorzystany w niniejszej analizie. We wszystkich odnalezionych analizach uwzględniono aripiprazol jako komparator dla ocenianej interwencji. W niektórych rozpatrywano również inne technologie alternatywne – rysperydon, olanzapinę, zyprazydon i kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w O'Day 2013, kwetiapinę w SMC 2014 oraz zyprazydon, kwetiapinę, rysperydon oraz inne atypowe leki przeciwpsychotyczne w CADTH 2014. Każda z analiz zawiera wyniki z perspektywy płatnika. Nie wszystkie oceny zostały przeprowadzone w populacji tożsamej z ocenianą w niniejszej analizie. W przypadku SMC 2014 analizę zawężono do pacjentów z niepowodzeniem terapii innymi atypowymi lekami antypsychotycznymi ze względu na metaboliczne działania niepożądane i u których istnieje ryzyko wystąpienia takich działań. Analiza oceniona przez AWMSG również dotyczyła pacjentów, u których istotne jest unikanie przyrostu masy ciała oraz innych efektów metabolicznych. W Rajagopalan 2013a populację zawężono do osób, u których wystąpiło niepowodzenie terapii co najmniej jednym z grupy atypowych leków antypsychotycznych (olanzapiną, rysperydonem, kwetiapiną lub zyprazydonem).

Wszystkie analizy CUA przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Analizy SMC 2014 oraz Rajagopalan 2016 wykazały dominację lurazydonu nad aripiprazolem, a SMC 2014 również nad kwetiapiną. W obu przypadkach inkrementalne QALY vs. ARY wyniosło 0,005. Należy zauważyć, że wykorzystany w tych analizach zestaw użyteczności jest odmienny od wybranego przez wnioskodawcę do analizy podstawowej, jednak był testowany w ramach analizy wrażliwości, a inkrementalne QALY uzyskane w jej wyniku jest [redacted] i wynosi [redacted]. Zarówno w niniejszej analizie, jak i w przytaczanych CUA zastosowano taką samą stopę dyskonta dla efektów zdrowotnych – 3,5% (brak danych dla SMC 2014, ale zgodność wyników z Rajagopalan 2016 wskazuje na wykorzystanie również stopy 3,5%). Rozpatrywane analizy różnią się jednak źródłem danych nt. skuteczności leków. W opublikowanych analizach wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej Leucht 2013, natomiast w ocenianej AE zaimplementowano dane pochodzące z metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach AKL. Wyniki analiz Rajagopalan 2016 i SMC 2014 wskazują na oszczędności wynikające z zastosowania lurazydonu w porównaniu z ARY w wysokości odpowiednio 3 383 £ (ok. 16 272 PLN⁴, stopa dyskonta równa 3,5%) i 3 864 £ (ok. 18 586 PLN, brak danych o dyskontowaniu). Z uwagi na niejawność wyników analizy AWMSG 2015 nie można odnieść się w pełni do jej rezultatów. W dokumencie wskazano jednak, że analiza probabilistyczna wykazała, że LUR jest z ok. 68% prawdopodobieństwem efektywny kosztowo przy prognozie wynoszącym 20 000-30 000 £/QALY (96 200-144 300 PLN/QALY⁴). Warto zauważyć, że w analizie Rajagopalan 2016 nie uwzględniono kosztów cukrzycy, które wzięto pod uwagę w AWMSG 2015 i SMC 2014. Dla porównania LUR vs KWE inkrementalne QALY wg SMC 2014 wyniosło 0,01 ([redacted] wg analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę), a różnica w kosztach -2 509 £ (ok. 12 068 PLN⁴).

Analizy Rajagopalan 2013a i O'Day 2013 zostały przeprowadzone techniką efektywności kosztów. Uwzględniono w nich zaprzestanie leczenia z jakiegokolwiek powodu lub braku skuteczności, ryzyko hospitalizacji z powodu nawrotu, zwiększenie masy ciała, zwiększenie poziomu cholesterolu, ryzyko wystąpienia cukrzycy, zwiększenie ryzyka zgonu u pacjentów ze schizofrenią. W obu przypadkach zastosowano 5-letni horyzont czasowy oraz 3% stopę dyskonta dla efektów zdrowotnych i kosztów, a dane nt. efektywności klinicznej zaczerpnięto z porównań pośrednich. Analiza O'Day 2013 wykazała dominację LUR nad ARY, KWE (o przedłużonym uwalnianiu) i OLA. Stwierdzono, że najniższe koszty wiążą się z zastosowaniem rysperydonu (w postaci leku generycznego, 103 251 \$, ok. 389 256 PLN⁴), a zyprazydon i lurazydon (104 840 \$, ok. 395 247

⁴ Wg kursu walut opublikowanego na stronie NBP z dnia 07.12.2018 r.: 1 £ = 4,81 PLN; 1 \$ = 3,77 PLN

PLN⁴) znajdują się odpowiednio na drugim i trzecim miejscu pod tym względem. Lurazydon charakteryzował się najniższą liczbą hospitalizacji związanych z nawrotem, arypiprazol zaś – najwyższą. Wyniki analizy Rajagopalan 2013a także wskazują na dominację LUR nad ARY. Koszty w rozpatrywanym horyzoncie wyniosły odpowiednio 86 480 \$(326 030 PLN⁴) i 90 500 \$ (ok. 341 185 PLN⁴). Liczba nawrotów, hospitalizacji, incydentów cukrzycy i zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeliczeniu na pacjenta była niższa w przypadku LUR. Różnice w oszacowanych kosztach wynikają prawdopodobnie z odmiennych struktur zastosowanych modeli Markowa, te zaś z różnic w rozpatrywanych populacjach. W analizie Rajagopalan 2013a rozpatrywano pacjentów z niepowodzeniem terapii innym atypowym lekiem antypsychotycznym. Warto zauważyć, że oba modele uwzględniały koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Analiza CADTH 2014 stanowi analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną w horyzoncie rocznym, w ramach której porównywano LUR z innymi lekami antypsychotycznymi dostępnymi na kanadyjskim rynku, jako główne komparatory wskazując zyprazydon i ARY. Koszty lurazydonu oszacowane w omawianej analizie nie są jawne. Jej wyniki wykazały, że stosowanie LUR jest tańsze niż terapia ARY (1 509-1 746 \$, ok. 5 689-6 582 PLN⁴) i zyprazydonem (1 448 \$, ok. 5 459 PLN⁴), droższe zaś niż leczenie KWE i rysperydonem (443-665 \$, ok. 1 670-2 507 PLN⁴, nie dotyczy postaci o natychmiastowym uwalnianiu). W przypadku innych leków/postaci wyniki zależą od dawki komparatora.

Analizy Agencji pragną wskazać dwie dodatkowe analizy, do których nie odniósł się wnioskodawca: Rajagopalan 2013b i PBAC 2015. Analiza ekonomiczna Rajagopalan 2013b została przeprowadzona w rocznym horyzoncie czasowym i porównuje LUR i KWE o przedłużonym uwalnianiu w populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Analiza nie stanowi porównania całkowitych kosztów leczenia, a jedynie kosztów związanych z nawrotem lub hospitalizacją związaną z nawrotem, których częstość określono na podstawie wyników badań bezpośrednio porównujących oba leki – PEARL 3 i PEARL 3 Ext. Wyniki analizy wskazują na mniejsze koszty wynikające z zastosowania LUR związane z mniejszą liczbą hospitalizacji związanych z nawrotem – różnica LUR vs. KWE wynosząca 3 276 \$ (ok. 12 351 PLN⁴). Uwzględniając liczbę nawrotów, LUR również okazał się mniej kosztowny, oszczędności wyniosły 2 702 \$ (ok. 10 187 PLN⁴). Należy podkreślić, że model nie uwzględnia kosztów leków.

W dokumencie PBAC 2015 opisano zastosowanie analizy minimalizacji kosztów dla porównania LUR ze złożonym komparatorem: ARY i zyprazydonem, jednak jej wyniki nie są jawne.

Ponadto, należy odnieść się do opisanego w NICE 2014 modelu analizy CUA dla leków stosowanych w schizofrenii. Dotyczy on populacji pacjentów w stanie remisji, u których celem leczenia jest zapobieganie nawrotom schizofrenii. Rozpatrywano dwa horyzonty czasowe: 10-letni i dożywotni. Za długość cyklu przyjęto 1 rok. Rozpatrywane stany zdrowia są podobne do zastosowanych w AE wnioskodawcy – uwzględniono nawrót i zakończenie leczenia. Struktura modelu NICE 2014 jest jednak bardziej złożona, m.in. ze stanu „nawrót” można powrócić do poprzedniej linii leczenia. Zarówno w modelu NICE, jak i w modelu wnioskodawcy zdecydowano o uwzględnieniu podobnych działań niepożądanych – przyrostu masy ciała, objawów pozapiramidowych i nietolerancji glukozy/insulinooporności (cukrzycy w ramach ocenianego modelu).

Model zastosowany w analizie dla leku Abilify Maintena (ARY w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu) ocenianej w Agencji w 2015 r. również uwzględniał stany takie jak nawrót czy niestosowanie się do zaleceń, choć różnił się strukturą i założeniami od modelu wykorzystanego w analizie wnioskodawcy, np. pacjenci rozpoczynający leczenie znajdowali się w stadium remisji. Jest to jednak podyktowane wskazaniem w jakim oceniano ARY – leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci ARY. Podobnie jak w modelu opisanym w NICE 2014 po wystąpieniu nawrotu istnieje możliwość kontynuacji leczenia w ramach tej samej linii. W zakresie bezpieczeństwa uwzględniono natomiast te same zdarzenia, co w niniejszej analizie.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację zewnętrzną poprzez analizę wyników dwóch retrospektywnych badań obserwacyjnych porównujących LUR z innymi atypowymi lekami antypsychotycznymi. Okres obserwacji w odnalezionych badaniach był krótszy niż w głównym badaniu, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności LUR (PEARL 3 Ext) i wynosił 6 mies. Oba badania przeprowadzono w amerykańskiej populacji dorosłych pacjentów ze schizofrenią. W przypadku Newcomer 2018 byli to chorzy, którzy zmienili wcześniejszą terapię lekami przeciwpsychotycznymi na monoterapię LUR (N=238) lub KWE (N=435). Natomiast w badaniu Rajagopalan 2017 analizowano pacjentów, którzy stosowali LUR (N=146), ARY (N=123), KWE (N=278), OLA (N=159), rysperydon (N=568) lub zyprazydon (N=139) i były to pierwsze zadeklarowane w bazie leki antypsychotyczne w przypadku tych chorych. Wyniki badania Newcomer 2018 wskazują na IS niższą częstość hospitalizacji niezależnie od przyczyny (OR=0,41; 95% CI: 0,3; 0,57) i z powodów psychiatrycznych (OR=0,42; 95% CI: 0,3; 0,58) przy stosowaniu LUR vs. KWE, co potwierdza wyniki badania PEARL 3 Ext. W przypadku

hospitalizacji związanych ze schizofrenią różnice nie były istotne statystycznie. W badaniu Rajagopalan 2017 oceniano stopień adherencji. Wyniki badania wskazują na IS niższą częstość zaprzestania leczenia w przypadku stosowania LUR względem pozostałych ocenianych leków przez pacjentów ubezpieczonych w Medicaid oraz względem pozostałych leków za wyjątkiem rysperydonu w przypadku chorych znajdujących się pod opieką prywatnych ubezpieczycieli.

Badanie Newcomer 2018 stanowi dodatkowo analizę kosztów choroby, którą przeprowadzono osobno dla dwóch systemów ubezpieczeń (Medicaid i prywatne ubezpieczenia). Koszty dostosowano do poziomu inflacji dolara amerykańskiego z 2012 r. Analiza wykazała niższe koszty związane z hospitalizacją niezależnie od przyczyny w przypadku LUR (15 424 \$, ok. 58 148 PLN⁴ dla Medicaid i 20 049 \$, ok. 75 585 PLN⁴ dla ubezpieczeń prywatnych) w porównaniu do KWE (22 036 \$, ok. 83 076 PLN⁴ dla Medicaid i 23 490 \$, ok. 88 557 PLN⁴ w przypadku ubezpieczeń prywatnych). Średnie całkowite koszty obejmujące koszty hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych, świadczeń ambulatoryjnych i leków na receptę również były niższe w przypadku LUR (Medicaid: 11 694 \$, ok. 44 086 PLN⁴ vs. 12 041 \$, ok. 45 395 PLN⁴, ubezpieczyciel prywatny: 7 488 \$, ok. 28 230 PLN⁴ vs. 11 158 \$, ok. 42 066 PLN⁴). Koszty związane z przepisywanymi lekami stanowiły 32,6% całkowitych kosztów w ramach Medicaid i 45,9% w ramach prywatnych ubezpieczeń w przypadku LUR i odpowiednio 21,5% i 18,6% w przypadku KWE.

Podczas weryfikacji kalkulatora załączonego do AE, analitycy Agencji zidentyfikowali błędy w formułach stanowiących podstawę do szacowania kosztów LUR w analizie progowej. W obliczeniach ceny detalicznej odwoływano się do ceny hurtowej LUR z analizy podstawowej, uwzględniającej zaproponowany RSS, zamiast do ceny hurtowej wynikającej z analizy progowej. Natomiast w przypadku ustalania poziomu odpłatności zastosowano odwołanie do kosztu stosowania LUR wg ceny z analizy podstawowej bez RSS. Ponadto makro opracowane do wyznaczenia ceny progowej nie działa poprawnie dla każdego porównania. W obliczeniach własnych Agencji zastosowano poprawione formuły.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza użyteczności kosztów – aktualizacja wyników

Z uwagi na zmiany jakie zaszły w obwieszczeniu MZ względem danych wykorzystanych przez wnioskodawcę oraz ze względu na dostępność aktualniejszych danych DGL, analitycy Agencji zdecydowali o aktualizacji wyników analizy wnioskodawcy. Wykorzystano obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r. oraz komunikat DGL za okres styczeń – sierpień 2018 r. Jednocześnie przeprowadzono analizę progową opartą o próg opłacalności obowiązujący od 31 października 2018 r. Wyniki aktualizacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ – obliczenia własne Agencji

Parametr	LUR	ARY	KWE	OLA
Koszt leków antypsychotycznych [PLN] z RSS / bez RSS				
Koszty całkowite [PLN] z RSS / bez RSS				
Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS	-			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	-			
ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	-	/ 65 884	/ 50 162	/ 379 283
Progowa CZN (UCZ) [PLN]	-			

LUR – lurasidon; ARY – aripiprazol; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna – obliczenia własne Agencji

Parametr	LUR	ARY	KWE	OLA
Koszt leków antypsychotycznych [PLN] z RSS / bez RSS				

Parametr	LUR	ARY	KWE	OLA
Koszty całkowite [PLN] z RSS / bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN] z RSS / bez RSS	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY] z RSS / bez RSS	-	[REDACTED] / 64 372	[REDACTED] / 47 959	[REDACTED] / 379 593
Progowa CZN (UCZ) [PLN]	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

LUR – lurazydon; ARY – aripiprazol; KWE – kwetiapina; OLA – olanzapina; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu

Aktualizacja wykazała, że w wyniku zmian w obwieszczeniu MZ doszło do niewielkiego spadku średnich kosztów dziennej terapii amisulprydem, aripiprazolem, kwetiapiną i rysperydonem oraz wzrostu kosztów terapii olanzapiną z perspektywy NFZ. Z perspektywy wspólnej nieznacznie spadły koszty dziennej terapii wszystkich ww. leków, a w sposób znikomy wzrosły koszty klozapiny. Zmiany te spowodowały nieznaczny wzrost ICUR dla porównania LUR z ARY i KWE niezależnie od perspektywy oraz dla porównania z OLA z perspektywy wspólnej, natomiast wartość ICUR LUR vs. OLA dla płatnika publicznego spadła.

Analiza progowa wykazała, że cena zbytu netto wnioskowanego leku nieuwzględniająca mechanizmu RSS, przy której wartość współczynnika ICUR jest równa wartości progu, o którym mowa w ustawie o refundacji jest [REDACTED] w przypadku porównania z ARY oraz [REDACTED] dla porównania LUR vs. KWE względem zaproponowanej. Rozpatrując porównanie LUR vs. OLA, progowa CZN jest [REDACTED] od zaproponowanej o [REDACTED] z perspektywy NFZ i o [REDACTED] z perspektywy wspólnej, [REDACTED].

Wyniki aktualizacji nie wpływają na wnioski płynące z analizy wnioskodawcy.

Analiza konsekwencji kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy konsekwencji kosztów dla porównania LUR i ARY w horyzoncie 10-letnim, przeprowadzonej w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę i uwzględniającej najistotniejsze kategorie kosztów.

Tabela 46. Analiza konsekwencji kosztów LUR vs. ARY

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LUR z RSS/bez RSS	ARY	LUR z RSS/bez RSS	ARY
Koszty leków antypsychotycznych w I linii [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków antypsychotycznych – całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty nawrotu [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty działań niepożądanych [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dni wolne od nawrotu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CUR [PLN/QALY]	[REDACTED] / 13 285	13 120	[REDACTED] / 13 848	13 690

LUR – lurazydon; ARY – aripiprazol; CZN – cena zbytu netto; CUR – ang. *cost-utility ratio*

Analiza konsekwencji kosztów pokazuje, że największe różnice w kosztach uzyskuje się dla terapii I linii oraz leczenia nawrotu. Terapia I linii niezależnie od zastosowanego mechanizmu RSS jest droższa w przypadku LUR, jednak koszty nawrotu w tym ramieniu są niższe, co powoduje, że całkowite koszty leczenia w horyzoncie 10-letnim uwzględniając mechanizm RSS różnią się nieznacznie. Należy jednak pamiętać, że ograniczenia powyższej analizy są analogiczne do ograniczeń CUA, najważniejszymi są zaś możliwość konieczności

przyjmowania wyższych dawek leków oraz niepewność co do oszacowanych kosztów i efektów zdrowotnych związanych z nawrotem.

Ponadto, w związku z wątpliwościami odnośnie przyjętego w modelu dawkowania LUR i komparatorów w poniższej tabeli zebrano zakres miesięcznych kosztów tych leków, wynikający z dawkowania przewidzianego przez ChPL produktów zawierających poszczególne substancje. W oszacowaniach przyjęto dawkowanie dla LUR w zakresie 40-160 mg (1-2 tabletki), dla ARY: 10-30 mg, dla KWE: 150-800 mg (uwzględniono postacie o przedłużonym uwalnianiu), natomiast dla OLA: 5-20 mg.

Tabela 47. Miesięczne koszty LUR i komparatorów w zakresie dawek zalecanych przez ChPL produktów zawierających poszczególne substancje

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Min [PLN]	Max [PLN]	Min [PLN]	Max [PLN]
LUR z RSS / bez RSS				
ARY	88,54	265,62	91,58	274,73
KWE	31,71	169,11	35,43	188,98
OLA	47,94	191,75	50,36	201,43

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów w celu porównania efektywności kosztowej LUR z wybranymi komparatorami – ARY, KWE i OLA. Analiza wykazała, że LUR jest droższy i skuteczniejszy od wszystkich analizowanych komparatorów niezależnie od perspektywy i uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że biorąc pod uwagę próg, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowany lek [REDACTED]

[REDACTED] Wartości współczynnika ICUR po aktualizacji wyników przez analityków Agencji względem obecnie obowiązującego obwieszczenia MZ i nowych danych DGL wynoszą z perspektywy NFZ dla porównania LUR vs. ARY: [REDACTED] z RSS i 65 884 PLN/QALY bez RSS, dla LUR vs. KWE: [REDACTED] z RSS i 50 162 PLN/QALY bez RSS oraz dla LUR vs. OLA: [REDACTED] z RSS i 379 283 PLN/QALY bez RSS. Wnioski płynące z analizy wykonanej z perspektywy wspólnej są analogiczne do opisanych powyżej.

Zarówno założenia przyjęte w modelu, jak i źródła wykorzystanych danych znacznie ograniczają wiarygodność wyników ocenianej analizy ekonomicznej. Istotnym ograniczeniem jest oparcie analizy o wyniki metaanalizy sieciowej i porównań pośrednich, charakteryzujących się niską wiarygodnością w stosunku do badań bezpośrednich. Wątpliwości co do założeń odnośnie jednego z kluczowych punktów końcowych – nawrotu, potwierdzają różnice we wnioskach płynących z analizy wyników AKL i AE. Wg wyników AE, koszty nawrotu w przypadku zastosowania ARY w horyzoncie 10-letnim są wyższe niż koszty nawrotu związane ze stosowaniem LUR. Tymczasem wyniki AKL wskazują odwrotny trend – możliwość wyższego ryzyka nawrotu w przypadku LUR, są jednak nieistotne statystycznie.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że większość opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano takie porównanie techniką użyteczności/efektywności kosztów wskazuje na dominację LUR nad ARY. Warto jednak zauważyć, że trzy z czterech takich analiz były finansowane przez Sunovion Pharmaceuticals, czyli podmiot odpowiedzialny dla leku Latuda m.in. na rynku amerykańskim (Rajagopalan 2013a, Rajagopalan 2016, O'Day 2013), czwarta zaś stanowiła element portfolio leku złożonego w procesie refundacyjnym (SMC 2014).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktów leczniczych Latuda (lurasidon) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Analizę kosztów terapii lekiem Latuda przeprowadzono na tle kosztów terapii wszystkich refundowanych w Polsce doustnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, tj. amisulprydu, aripiprazolu, kłozapiny, kwetiapiny, olanzapiny, rysperydonu, sertindolu i zyprazydonu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (styczeń 2019 r. – grudzień 2021 r.).

Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji produktów leczniczych Latuda w ocenianym wskazaniu,
- nowy – podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktów Latuda ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu nowym założono, że lek Latuda zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej i będzie dostępny dla pacjentów przy odpłatności ryczałtowej.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, które oparto na danych z obwieszczenia MZ z dn. 29 czerwca 2018 r. oraz danych DGL za marzec 2018 r.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, wnioskodawca wykorzystał dane z raportu „Schizofrenia - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych” opublikowanego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w ramach umów NFZ w latach 2010-2014. W oparciu o najbardziej aktualne dane z 2014 roku, określono liczbę pacjentów ze schizofrenią. Na potrzeby analizy wnioskodawca przyjął założenie, że liczba chorych w kolejnych latach będzie stała i będzie na poziomie liczby chorych leczonych w 2014 r.

Natomiast oszacowanie populacji stosującej lek Latuda w scenariuszu nowym w kolejnych latach analizy przeprowadzono w oparciu o prognozę liczby zrefundowanych opakowań leku dostarczoną od zamawiającego (w 1., 2., i 3. roku refundacji) oraz liczbę DDD w opakowaniu zakładając, że dawkę dzienną stanowi 1 tabletkę lurasidonu stosowana 1x dziennie przez 365 dni.

Oszacowania populacji pacjentów leczonych lurasidonem testowano w ramach analizy wrażliwości (scenariusz minimalny i maksymalny). Oba scenariusze oparto o dynamikę rynku doustnych leków II generacji równą liczbie zrefundowanych opakowań leków stosowanych w schizofrenii w 2017 w stosunku do roku 2016. Do oszacowania współczynnika zmienności 2017/2016

. Populacja w scenariuszach skrajnych wynosiła względem wariantu podstawowego.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Koszty wnioskowanych prezentacji leku Latuda wyznaczono zakładając zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej. Na potrzeby analizy przyjęto, że dzienna dawka równa będzie 1 tabletkę. W uzasadnieniu dla tego założenia podkreślono znaczną rozpiętość w dawkowaniu lurasidonu, tj. zgodnie z zapisami ChPL lek Latuda może być stosowany od dawki 40 mg do 160 mg. Dawka 20 mg stanowi dawkę początkową w przypadku leczenia skojarzonego z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 lub u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Koszt technologii opcjonalnych wyznaczono jako średnią ważoną kosztu za DDD opierając się na cenach zawartych w obwieszczeniu MZ z dn. 29 czerwca 2018 r. oraz liczby zrefundowanych DDD (DGL marzec 2018). Oszacowane koszty zostały przedstawione zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Tabela 48. Średni koszt leków przeciwpsychotycznych z perspektywy NFZ i wspólnej

Substancja czynna		L. DDD w opakowaniu (mg)	Koszt za DDD z p. NFZ ważony liczbą zrefundowanych DDD (PLN)	Koszt za DDD z p. wspólnej ważony liczbą zrefundowanych DDD (PLN)
Lurasidon	z RSS	Nd*		
	bez RSS			
Amisulpryd		400	3,62	3,81
Arypiprazol		15	4,44	4,59
Klozapina		300	1,70	2,05
Kwetiapina**		400	2,82	3,15
Olanzapina		10	3,16	3,37
Risperydol		5	2,06	2,39
Sertindol		16	12,69	12,89
Zyprazydon		80	3,68	3,78

* za DDD w przypadku trzech prezentacji leków przyjęto 1 tabletkę

** Wnioskodawca uwzględnił jedynie wskazania schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa; we wskazaniu zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w ChPL u pacjentów z otępieniem refundowane są jedynie preparaty kwetiapiny 25 mg, dawkowanie w schizofrenii i chorobie dwubiegunowej jest wyższe, w związku z czym w obliczeniach dotyczących liczby zrefundowanych rocznych terapii we wskazaniu schizofrenia wykluczono opakowania 25 mg.

Szczegółowe informacje na temat kosztu preparatów Latuda przedstawiono w rozdz. 5.1.2.

Udziały w rynku

Wnioskodawca uwzględnił w analizie wpływu na budżet wszystkie leki przeciwpsychotyczne II generacji (amisulpryd, arypiprazol, klozapina, kwetiapina, olanzapina, risperydol, sertindol i zyprazydon). Z uwagi na fakt, że arypiprazol, klozapina, kwetiapina i olanzapina są refundowane w więcej niż jednym wskazaniu do oszacowania udziału w rynku tych leków wykorzystano dane refundacyjne (komunikaty DGL) dostępne za lata 2014-2017 roku oraz „dane marketingowe” dostarczone od zamawiającego dotyczące sprzedaży tych leków tylko we wskazaniu schizofrenia. Na podstawie powyższych danych w scenariuszu istniejącym, wyznaczono prognozowaną liczbę zrefundowanych rocznych terapii w latach 2018 – 2021.

W scenariuszu nowym założono, że objęcie refundacją leku Latuda nie spowoduje zwiększenia liczby leczonych pacjentów ze schizofrenią oraz równe przejęcie rynku przez technologię wnioskowaną od każdego z aktualnie refundowanych leków przeciwpsychotycznych.

Tabela 49. Prognozowany udział leków przeciwpsychotycznych w refundacji – wariant podstawowy*

Substancja czynna	Aktualnie	I rok refundacji	II rok refundacji	III rok refundacji
Lurazydon	■	■	■	■
Amisulpryd	■	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■	■
Klozapina	■	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■	■
Olanzapina	■	■	■	■
Rysperydon	■	■	■	■
Sertindol	■	■	■	■
Zyprazydon	■	■	■	■

* Dane pochodzą z arkusza kalkulacyjnego, przesłanego wraz z pismem dot. uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	■ ■	■ ■	■ ■

* W latach 2016-2017 wydano 3 zgody na sprowadzenie leku Latuda 74 mg w ramach importu docelowego.

Liczebność populacji stosującej lek Latuda w wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego analizy wynosi ■ osoby w I roku, ■ osób w II roku oraz ■ osób w III roku analizy. Minimalną i maksymalną liczebność populacji kwalifikującą się do leczenia preparatem Latuda testowano odpowiednio w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym: oszacowania wnioskodawcy (PLN)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	Z RSS	■	■	■	■	■
	Bez RSS	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	Z RSS	■	■	■	■	■
	Bez RSS	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty	Z RSS	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
wnioskowanego leku	Bez RSS						
Koszty pozostałe							
Koszty sumaryczne	Z RSS						
	Bez RSS	13 357 285	23 832 849	33 347 357	13 173 774	23 506 158	32 891 120

W wariancie z RSS wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] PLN w I roku, [redacted] PLN w II roku i [redacted] PLN w III roku refundacji. Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją preparatów Latuda generuje wzrost kosztów o odpowiednio ok. [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] mln PLN.

W wariancie bez RSS wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 13,4 mln PLN w I roku, 23,8 mln PLN w II roku i 33,3 mln PLN w III roku refundacji. Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją preparatów Latuda generuje wzrost kosztów o odpowiednio ok. 13,2 mln PLN, 23,5 mln PLN i 32,9 mln PLN.

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wielkość populacji docelowej z rozpoznaniem schizofrenia oszacowano na podstawie danych NFZ z 2014 r. opisanych w raporcie opublikowanym przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Jednocześnie wskazując, iż są to najbardziej aktualne dostępne dane. W celu wyznaczenia populacji w której lek Latuda będzie stosowany, dodatkowo wykorzystano dane dostarczone od zamawiającego w zakresie prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań leku Latuda. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag co do przyjętej przez wnioskodawcę metodologii. Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont czasowy pozwoli na osiągnięcie równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Dane źródłowe: komunikaty DGL oraz obwieszczenie MZ wykorzystane do oszacowania kosztów komparatorów w analizie podstawowej są aktualne na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca oparł swoje założenia na podstawie danych dostarczonych od zamawiającego. Komentarz pod tabelą.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął, że objęcie refundacją leku Latuda nie spowoduje zwiększenia liczby leczonych pacjentów ze schizofrenią, ale jednocześnie przyjęto równe przejęcie rynku przez technologię wnioskowaną od każdego z aktualnie refundowanych leków przeciwpsychotycznych. Wyniki AKL wnioskodawcy oraz wyniki przeglądu systematycznego Leucht 2013 z metaanalizą wskazują, że lurasidon oraz arypiprazol wykazują zbliżony niewielki wpływ na przyrost masy ciała pacjentów oraz na podobną skuteczność. W związku z powyższym można przypuszczać, że lurasidon przede wszystkim będzie przejmował rynek arypiprazolu. Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowego testowania w ramach analizy wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca na podstawie wielkości sprzedaży w okresie 2014 – 2017 oszacował trend wzrostu sprzedaży leków przeciwpsychotycznych. Dodatkowo posłużono się danymi dot. prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań leku Latuda dostarczonymi od zamawiającego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana we wnioskach liczba opakowań, jaka zostanie dostarczona w I i II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej jest zgodna z prognozowaną liczbą zrefundowanych opakowań leku Latuda. We wniosku nie określono rocznej wielkości dostaw w 3 roku obowiązywania decyzji (przyjęty horyzont czasowy w BIA wynosi 3 lata).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności preparatów Latuda, dla których poziom odpłatności wynosi – ryczał. Szczegółowe informacje na temat przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Podstawowy wariant analizy zakłada włączenie wnioskowanej interwencji do nowej grupy limitowej. W związku z niską wiarygodnością metaanalizy sieciowej, brakiem porównania bezpośredniego lurasidonu i arypiprazolu, wynkami przeglądu Leucht 2013 oraz podobnym profilem działania w opinii analityków Agencji, zasadne wydaje się przedstawienie wariantu, w którym lek Latuda zostaje zakwalifikowany do grupy limitowej 178.7 - Leki przeciwpsychotyczne – arypiprazol. Należy także wskazać, że arypiprazol podobnie jak lurasidon może być stosowany w leczeniu schizofrenii w populacji ogólnej. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której w scenariuszu nowym testowano populację leczoną lurasidonem.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowania populacji pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem F20 (schizofrenia) wnioskodawca oparł o dane NFZ z 2014 roku, pochodzące z raportu opublikowanego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego. Wg danych NFZ otrzymanych na potrzeby przygotowania opracowania Agencji OT.4311.2.2018 populacja docelowa (z rozpoznaniem F20) w latach 2015-2017 wyniosła: 2015 – 189 631, 2016 r. – 188 262, 2017 r. - 178 642 osoby, a tym samym populacja wskazana przez wnioskodawcę pokrywała się z populacją podaną przez NFZ. Z dalszych informacji otrzymanych od NFZ wynika, że u około ¾ pacjentów u których postawiono rozpoznaniem F20 zrefundowano przynajmniej jeden lek przeciwpsychotyczny II generacji (odpowiednio u: 142 913 os., 144 270 os., 140 271 os.). Niemniej jednak w opinii analityków Agencji wielkość populacji wskazana przez wnioskodawcę jako grupa pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest prawidłowa.

Niepewność budzą oszacowania dot. udziałów doustnych leków przeciwpsychotycznych w refundacji we wskazaniu schizofrenia. Prognozowaną liczbę zrefundowanych rocznych terapii w kolejnych latach oparto o dane DGL oraz o dane z badania marketingowego przeprowadzonego przez producenta w 2017 r. dotyczące sprzedaży doustnych leków przeciwpsychotycznych w podziale na wskazania. Weryfikacja przyjętych udziałów z danymi NFZ za lata 2015-2017 (OT.4311.2.2018) wykazała, że w przypadku olanzapiny i zyprazydonu oszacowania wnioskodawcy są przeszacowane w stosunku do średniej liczby pacjentów z rozpoznaniem F20 leczonych ww. substancjami (NFZ), odpowiednio średnio o [redacted]. Natomiast w przypadku amisulprydu, arypiprazolu, kłozapiny, kwetiapiny, rysperydonu, sertindolu udziały w rynku są niedoszacowane, średnio [redacted]. O ile kwestia przeszacowania może wynikać z faktu, że dane uzyskane od NFZ nie uwzględniają pacjentów, u których zrefundowane powyższe leki, a którzy pozostają pod prywatną opieką specjalistyczną (brak możliwości

powiązania identyfikatora pacjenta z rozpoznaniem), to nie udało się zidentyfikować przyczyn niedoszacowania danych. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Wnioskodawca założył, że lek Latuda po wprowadzeniu do refundacji będzie dostępny za odpłatnością ryczałtową. Powyższe założenie jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji (art. 14 ust. 2), tj. terapia wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (2 100 zł). Niemniej jednak biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie „schizofrenia”, należałoby również rozważyć zgodnie z art. 14 ust. 1 tejże ustawy zakwalifikowanie leku Latuda do odpłatności – bezpłatnie. Jedną z przesłanek zakwalifikowania do omawianego poziomu odpłatności jest refundacja leku w leczeniu zaburzenia psychiatrycznego. Jednakże po dogłębnej analizie obwieszczenia MZ zauważono, że leki przeciwpsychotyczne ze wskazaniem „schizofrenia” są kwalifikowane do odpłatności ryczałtowej. Wyjątek wśród technologii alternatywnych stanowią jedynie arypiprazol, kłozapina i sulpiryd. W pierwszym przypadku, leki zawierające arypiprazol znajdują się w dwóch grupach limitowych i są zakwalifikowane do dwóch kategorii odpłatności:

- ryczałt – *schizofrenia; choroba afektywna dwubiegunowa* oraz
- bezpłatny do limitu (do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu) - *schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia arypiprazolem w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.*

Natomiast kłozapina i sulpiryd należące do wspólnej grupy limitowej są dostępne dla pacjenta tylko bezpłatnie – *choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe*. Należy zwrócić uwagę, że na obwieszczeniu MZ znajdują się także leki przeciwpsychotyczne dostępne za odpłatnością ryczałtową (olanzapina, rysperydon), pomimo że wskazania refundacyjne dla tych leków pokrywają się ze wskazaniami ww.

Kolejnym założeniem wnioskodawcy było zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej. Z aktualnego obwieszczenia MZ wynika, że leki przeciwpsychotyczne II generacji są kwalifikowane do odrębnych grup limitowych, za wyjątkiem grup 178.1 i 178.6 zawierających po dwie substancje czynne: *178.1, Leki przeciwpsychotyczne - kłozapina i sulpiryd do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne* oraz *178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu*. W związku z powyższym nie można wykluczyć możliwości zakwalifikowania lurazydonu do jednej z już istniejących grup limitowych. W uzasadnieniu wnioskodawcy co do wskazania arypiprazolu jako technologii alternatywnej podano: „Lek ten stanowi postępowanie w przypadku wystąpienia uporczywych działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych (m.in. nadmiernego przyrost ciała oraz zaburzeń metabolicznych)”. Zgodnie z wynikami porównania pośredniego lurazydon vs arypiprazol przedstawionymi w AKL wnioskodawcy, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała (>7%) wśród pacjentów ze schizofrenią. W badaniach krótkoterminowych (okres obserwacji – 6 tyg.) istotna statystycznie różnica dotyczyła jedynie oceny wzrostu masy ciała na korzyść lurazydonu oraz zmiany poziomu prolaktyny na niekorzyść lurazydonu. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując założenie, że lek Latuda po objęciu refundacją zostanie zakwalifikowany do wspólnej grupy limitowej z arypiprazolem. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

W BIA nie wskazano, która prezentacja leku Latuda będzie wyznaczać podstawę limitu. Zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy o refundacji, w przypadku zakwalifikowania leku do nowej grupy limitowej, podstawę limitu wyznacza lek o najniższej cenie hurtowej za 1 DDD, który kumulatywnie dopełnia 15% obrotu ilościowego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy ceny zbytu netto dla wnioskowanych dawek leku będą jednakowe, jednakże biorąc pod uwagę kolejne kryterium w ustaleniu poziomu finansowania – wielkość obrotu, należy wskazać, że lek Latuda 28 tabletek x 80 mg jako pierwszy dopełnia 15% obrotu ilościowego na podstawie prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań leków dostarczonej od zamawiającego. Jednocześnie należy także podkreślić, że przyszłe udziały w rynku (na podstawie badania marketingowego) leku Latuda zaprezentowane w BIA przez wnioskodawcę, nie pokrywają się z założeniami przedstawionymi w AE „Ponieważ zakres dawek jest w znacznym stopniu zróżnicowany w niniejszej analizie przyjęto założenie, wedle którego dawkę dzienną stanowić będzie 1 tabletką ()

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano niepewność co do prognozowanej liczby pacjentów leczonych lurazydonem w kolejnych latach refundacji.

- a) Wariant minimalny - liczba pacjentów leczonych lurasidonem [redacted] mniejsza niż w wariancie podstawowym (na podstawie oszacowanego współczynnika zmienności rynku doustnych leków przeciwpsychotycznych),
- b) Wariant maksymalny - liczba pacjentów leczonych lurasidonem [redacted] większa niż w wariancie podstawowym (na podstawie oszacowanego współczynnika zmienności rynku doustnych leków przeciwpsychotycznych).

W scenariuszu minimalnym w wariancie z RSS koszty inkrementalne z p. NFZ wynoszą ok. [redacted] w I roku, ok. [redacted] w II roku oraz ok. [redacted] w III roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. [redacted], [redacted], [redacted]. W wariancie bez RSS koszty inkrementalne z p. NFZ wynoszą ok. 12,6 mln PLN w I roku, ok. 22,5 mln PLN w II roku oraz ok. 31,5 mln PLN w III roku analizy, natomiast z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. 12,5 mln PLN, 22 mln PLN, 31 mln PLN.

W scenariuszu maksymalnym w wariancie z RSS koszty inkrementalne z p. NFZ wynoszą ok. [redacted] w I roku, ok. [redacted] w II roku oraz ok. [redacted] w III roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. [redacted], [redacted]. W wariancie bez RSS koszty inkrementalne z p. NFZ wynoszą ok. 14 mln PLN w I roku, ok. 25 mln PLN w II roku oraz ok. 35 mln PLN w III roku analizy, natomiast z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. 14 mln PLN, 24,8 mln PLN, 34,7 mln PLN.

Tabela 53 Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ i wspólnej [PLN]

Wariant analizy		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	13 357 285	23 832 849	33 347 357	13 173 774	23 506 158	32 891 120
Sc. minimalny (o 5,4% mniej pacjentów leczonych lurasidonem)	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	12 629 723	22 534 175	31 534 056	12 456 208	22 225 286	31 102 627
Sc. maksymalny (o 5,4% więcej pacjentów leczonych lurasidonem)	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	14 084 847	25 131 524	35 160 658	13 891 339	24 787 031	34 679 613

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analicyści Agencji zdecydowali się przeprowadzić obliczenia własne dla wariantu podstawowego wnioskodawcy w związku ze zmianami w aktualnym obwieszczeniu MZ względem obwieszczenia uwzględnionego przez wnioskodawcę (aktualnego na dzień złożenia wniosku). W obwieszczeniu MZ z dn. 26 października doszło do zmian podstaw limitu w grupach: amisulprydu, kwetiapiny, olanzapiny i rysperydonu, co spowodowało zmiany cen detalicznych oraz zmiany dopłat pacjenta dla poszczególnych produktów zawierających ww. substancje czynne. Doszło również do obniżenia UCZ dwóch preparatów arypiprazolu. Ponadto, refundacją zostały objęte dwa nowe produkty arypiprazolu (jednak z uwagi na niedostępność właściwych danych DGL służących do wyznaczenia udziałów w rynku, nie będzie miało to wpływu na wyniki analizy) oraz skrócono decyzję o objęciu refundacją dla dwóch leków zawierających olanzapinę. W obliczeniach własnych zaktualizowano także komunikat DGL, tj. wykorzystano dane z sierpnia 2018 r. zamiast danych z marca uwzględnionych przez wnioskodawcę.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie podstawowym – obliczenia analityków Agencji (PLN)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy							
Koszty sumaryczne inkrementalne	z RSS						
	bez RSS	13 357 285	23 832 849	33 347 357	13 173 774	23 506 158	32 891 120
Koszty inkrementalne							
Koszty wnioskowanego leku	z RSS						
	bez RSS						
Koszty pozostałe							
Koszty sumaryczne	z RSS						
	bez RSS	13 342 603	23 807 039	33 311 695	13 186 615	23 529 147	32 923 378

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wprowadzenie aktualnych danych kosztowych dla komparatorów powoduje spadek kosztów z perspektywy płatnika publicznego od ok. [redacted] względem wyników analizy wnioskodawcy bez względu na przyjęcie lub nie RSS. Natomiast przyjęcie aktualnych kosztów w perspektywie wspólnej powoduje wzrost kosztów inkrementalnych od ok. [redacted] bez względu na przyjęcie lub nie RSS.

W tabeli poniżej, z uwagi na wzrost kosztów z perspektywy wspólnej, dodatkowo przedstawiono koszty z perspektywy pacjenta wyrażonych jako miesięczny koszt stosowania w przeliczeniu na DDD dla wszystkich leków przeciwpsychotycznych II generacji. W poniższych oszacowaniach uwzględniono aktualne obwieszczenie MZ.

Średni miesięczny koszt stosowania lurazydonu z perspektywy NFZ i wspólnej jest [redacted]. Z perspektywy NFZ lurazydon [redacted]. Szczegółowe informacje nt. powyższych kosztów przedstawiono w tabeli poniżej. Dodatkowo, w rozdziale 5.3.4 przedstawiono również zakres miesięcznych kosztów stosowania LUR i komparatorów w zależności od przyjętego dawkowania wg danych z ChPL produktów zawierających poszczególne substancje.

Tabela 55. Miesięczny koszt stosowania leków przeciwpsychotycznych z perspektywy NFZ, wspólnej i pacjenta

Substancja czynna	DDD (mg)	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
		Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków	Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków	Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków
Lurazydon	1 tabletki*						

Substancja czynna	DDD (mg)	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
		Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków	Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków	Średni koszt za DDD	Miesięczny koszt stosowania leków
Amisulpryd	400	3,54	106,19	3,84	115,11	0,30	8,92
Arypirozol	15	4,18	125,27	4,35	130,49	0,17	5,22
Klozapina	300	5,69	170,68	6,34	190,27	0,65	19,59
Kwetiapina**	400	2,54	76,16	3,24	97,09	0,70	20,93
Olanzapina	10	3,05	91,41	3,22	96,48	0,17	5,06
Risperidon	5	1,86	55,78	2,24	67,17	0,38	11,39
Sertindol	16	12,67	380,00	12,90	386,93	0,23	6,93
Zyprazydon	80	3,68	110,29	3,78	113,29	0,11	3,20

* Oszacowania dokonano w oparciu o założenie, że dawkę dzienną stanowi 1 tabletkę lurasidonu.

** W oszacowaniach średnich kosztów kwetiapiny podobnie jak w oszacowaniach wnioskodawcy, pominięto koszty dawek 25 mg z uwagi na fakt, że dawkowanie w schizofrenii i chorobie dwubiegunowej jest wyższe.

W obliczeniach własnych analitycy Agencji rozpatrzyli wariant, w którym lurasidon po objęciu refundacją zostanie włączony do grupy limitowej arypiprazolu (178.7, Leki przeciwpsychotyczne - arypiprazol) – odpłatność ryczałt. Przedstawienie ww. wariantu zostało podyktowane tym, że w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego lurasidon vs arypiprazol nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie klinicznie istotnego zwiększenia masy ciała (>7%) wśród pacjentów ze schizofrenią. W badaniach krótkoterminowych (okres obserwacji – 6 tyg.) istotna statystycznie różnica dotyczyła jedynie oceny wzrostu masy ciała korzyść lurasidonu i zmiany poziomu prolaktyny na niekorzyść ocenianej interwencji. W ślad za aktualnym obwieszczeniem MZ z dn. 26 października 2018 r., jako podstawę limitu w grupie 178.7 przyjęto lek Aryzaler (arypirozol).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Kwalifikacja leku Latuda do istniejącej grupy limitowej – obliczenia analityków Agencji (PLN)

Produkt leczniczy		CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CDB [PLN]	Limit CDB [PLN]	Cena dla NFZ CDB [PLN]	Cena dla pacjenta CDB [PLN]
Aryzaler (arypirozol)		65,00	70,20	85,58	85,58	82,38	3,20
Latuda (lurasidon) 18,5 mg, 37 mg, 74 mg	Bez RSS	■	■	■	■	■	■
	Z RSS	■	■	■	■	■	■

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CDB – cena detaliczna brutto.

6.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że lurazydon w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w ramach nowej, oddzielnej grupy limitowej, za odpłatnością ryczałtową. W BIA założono, że wprowadzenie do refundacji leku Latuda nie wpłynie na zmianę liczby pacjentów leczonych na schizofrenię. W wariancie minimalnym i maksymalnym testowano niepewność co do prognozowanej liczby pacjentów leczonych lurazydonem w kolejnych latach refundacji.

Z obliczeń własnych Agencji wynika, że w wariancie podstawowym wprowadzenie lurazydonu na listę leków refundowanych, zwiększy koszty ze strony płatnika publicznego w trzech kolejnych analizowanych latach odpowiednio o około [redacted] w wariancie z RSS oraz o około 13,3 mln PLN, 23,8 mln PLN i 33,3 mln PLN w wariancie bez RSS.

Średni miesięczny koszt stosowania lurazydonu z perspektywy NFZ i wspólnej jest [redacted]

[redacted]
[redacted]. Z perspektywy NFZ lurazydon [redacted]

Potencjalne oszczędności z perspektywy pacjenta wynikają z zakwalifikowania leku Latuda do odrębnej grupy limitowej i ustalenie cen wnioskowanych dla trzech prezentacji leku na jednakowym poziomie. W konsekwencji limit finansowania dla trzech wielkości opakowań będzie taki sam, a pacjent nabędzie je jedynie za odpłatnością ryczałtową.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność odnośnie przyjętych udziałów leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu chorych ze schizofrenią. W przypadku olanzapiny i zyprazydonu oszacowania wnioskodawcy są przeszacowane w stosunku do danych NFZ w zakresie średniej liczby pacjentów z rozpoznaniem F20 leczonych ww. substancjami (2015-2017) średnio [redacted] odpowiednio. Natomiast w przypadku amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, rysperydonu, sertindolu udziały w rynku są niedoszacowane, średnio [redacted]

[redacted] O ile kwestia przeszacowania może wynikać z faktu, że dane uzyskane od NFZ nie uwzględniają pacjentów, u których zrefundowane powyższe leki, a którzy pozostają pod prywatną opieką specjalistyczną (brak możliwości powiązania identyfikatora pacjenta z rozpoznaniem), to nie udało się zidentyfikować przyczyn niedoszacowania danych. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W związku z prognozowanym wzrostem wydatków płatnika publicznego związanym z pozytywną decyzją w sprawie objęcia refundacją leku Latuda, wnioskodawca przedstawił analizę racjonalizacyjną.

Tabela 57. Wyniki analizy racjonalizacyjnej - Wartość skumulowana dla 3 lat refundacji

Kategoria kosztów		Wielkość wydatków [mIn PLN]
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny bez RSS		■
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania	Wariant minimalny	■
	Wariant maksymalny	■
Różnica	Wariant minimalny	■
	Wariant maksymalny	■

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 31.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lurasidone, Latuda. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje dwunastu instytucji: IRF (Dania), ELMMB (Anglia), CED Ontario (Kanada) z 2016 r., AWMSG (Walia), GBA (Niemcy) z 2015 r., PBAC (Australia) z 2015 r. i 2014 r., GMMG (Anglia), HAS (Francja), SMC (Szkocja), ZN (Holandia), TLV (Szwecja) z 2014 r. oraz CADTH (Kanada) z 2013 r.

Większość instytucji rekomenduje refundację lurazydonu, pomimo braku znaczących różnic w efektach zdrowotnych w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi, wśród których wymieniają kwetiapinę, rysperydon, aripiprazol, olanzapinę, zyprazydon. W przypadku czterech instytucji (ELMMB, IRF, SMC, TLV) pozytywna rekomendacja ograniczona jest do subpopulacji pacjentów, u których należy zminimalizować ryzyko przyrostu masy ciała i innych zaburzeń metabolicznych. Kanadyjska rekomendacja CADTH dopuszcza możliwość stosowania lurazydonu w szerszej populacji (pacjenci ze schizofrenią) w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji tańszych leków przeciwpsychotycznych. Negatywna rekomendacja regionalnej angielskiej agencji GMMMG wskazuje na dostępność innych bardziej efektywnych kosztowo terapii, które powinny być stosowane w pierwszej kolejności. Należy również wskazać, że australijski PBAC oraz kanadyjska CADTH po pierwszej ocenie lurazydonu nie rekomendowały jego finansowania, ze względu na brak wystarczających dowodów na jego skuteczność.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla preparatów zawierających lurazydon

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
ELMMB 2016 (Anglia)	<p>Rekomendacja ogranicza stosowanie lurazydonu do następujących sytuacji klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjenta podjęto próbę leczenia aripiprazolem, jednak nie uzyskano odpowiedzi; pacjent nie spełnia kryteriów oporności wg NICE, pozwalających na rozpoczęcie terapii klozapiną; u pacjenta występują zaburzenia metaboliczne, cukrzyca lub otyłość, bądź obciążony jest istniejącym uprzednio ryzykiem rozwoju tych zaburzeń. <p>Rekomendację oparto na raporcie AWMSG 2015, przy uwzględnieniu nowszych dowodów, które pojawiły się po jego opublikowaniu. Wskazano, że lurazydon nie jest lekiem innowacyjnym. Zysk QALY w porównaniu z komparatorem (aripiprazol) jest niewielki. Podkreślono jednak, że z uwagi na osobniczą zmienność w odpowiedzi na leki antypsychotyczne można oczekiwać, że poszczególni pacjenci mogą dobrze odpowiadać na leczenie lurazydonem. Istnieją dowody, że metaboliczne działania niepożądane lurazydonu są słabsze niż w przypadku innych neuroleptyków II generacji. Lurazydon jest bardziej kosztowo-efektywny niż aripiprazol.</p>
CED Ontario 2016 (Kanada)	<p>Finansowanie lurazydonu w leczeniu schizofrenii jest rekomendowane*.</p> <p>W uzasadnieniu podano, że mimo niewykazania dodatkowych efektów klinicznych względem refundowanych obecnie alternatyw, korzystnym może być zapewnienie dodatkowej opcji terapeutycznej w postaci lurazydonu. Podkreślono, że schizofrenia jest chorobą wymagającą indywidualizacji terapii. Wskazano jednak, że stosowanie lurazydonu wiąże się z występowaniem objawów pozapiramidowych, zwłaszcza akatyzi i parkinsonizmu.</p>
IRF 2016 (Dania)	<p>Latuda nie powinna stanowić pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów ze schizofrenią, jednak jej zastosowanie może być odpowiednie w przypadku dążenia do zminimalizowania efektów metabolicznych i sercowo-naczyniowych u pacjentów obawiających się przyrostu masy ciała.</p>
AWMSG 2015 (Walia)	<p>Lurazydon (Latuda) jest rekomendowany jako metoda leczenia schizofrenii u dorosłych powyżej 18 r.ż. (nie podano uzasadnienia pozytywnej rekomendacji).</p> <p>W raporcie podsumowującym AWMSG wskazuje, że wg wnioskodawcy populację docelową stanowią pacjenci, u których istotne jest uniknięcie przyrostu masy ciała i innych metabolicznych działań niepożądanych, a wybranym komparatorem jest aripiprazol.</p>
GBA 2015 (Niemcy)	<p>Lurazydon (Latuda) jest wskazany w leczeniu schizofrenii, pomimo braku dodatkowej korzyści w porównaniu z olanzapiną, kwetiapiną i rysperydonem.</p>
PBAC 2015 (Australia - ponowna ocena)	<p>Lurazydon jest rekomendowany w leczeniu schizofrenii, na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z zyprazydonem.</p> <p>Agencja PBAC uznała przedstawione dowody za wystarczające do uznania, że lurazydon jest nie gorszy niż zyprazydon w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
GMMMG 2014 (Anglia)	<p>GMMMG nie rekomenduje stosowania lurazydonu w porównaniu do innych terapii.</p> <p>Stwierdzono dostępność innych bardziej kosztowo efektywnych terapii, które powinny być stosowane w pierwszej kolejności. Zwrócono uwagę na podobną skuteczność i częstość występowania zdarzeń niepożądanych lurazydonu, olanzapiny i rysperydonu, przy jednoczesnych różnicach w profilu zdarzeń niepożądanych. Podkreślono ograniczoną dostępność długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu do innych opcji terapeutycznych.</p>
HAS 2014 (Francja)	<p>Latuda jest rekomendowana w leczeniu schizofrenii u dorosłych – poziom refundacji: 65%</p> <p>Jest alternatywą dla obecnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Dane kliniczne nie wykazują przewagi nad dostępnymi alternatywami (rysperydonem, kwetiapiną).</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2014 (Szkocja)	Lurazydon (Latuda) jest dopuszczony do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych w wieku 18 lat i starszych, jako alternatywna opcja leczenia u pacjentów, u których ważne jest, aby unikać przyrostu masy ciała i metabolicznych działań niepożądanych. Za odpowiedni komparator uznano aripiprazol, ponieważ zdaniem ekspertów współpracujących z SMC, lurazydon może być stosowany w przypadkach, gdy istotne jest unikanie przyrostu masy ciała/metabolicznych zdarzeń niepożądanych.
ZN 2014 (Holandia)	Lurazydon (Latuda) można stosować zamiennie z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Na tej podstawie rekomenduje się włączenie lurazydonu do wykazu leków refundowanych, w klastrze z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.
TLV 2014 (Szwecja)	Refundację leku lurazydon ogranicza się do pacjentów, w przypadku których istotne jest uniknięcie przyrostu masy ciała lub innych efektów metabolicznych.
CADTH 2013.2 (ponowna ocena)	Canadian Drug Expert Comitee (CDEC) rekomenduje refundację lurazydonu w przypadku, gdy: 1. u pacjenta przeciwwskazane jest stosowanie tańszych leków przeciwpsychotycznych, lub 2. tańsze leki przeciwpsychotyczne są przez pacjenta źle tolerowane lub są u niego nieskuteczne. <u>Uzasadnienie:</u> 1. Zmieniono wskazanie lurazydonu na "leczenie objawów schizofrenii" – nie jest już ograniczone do "leczenia ostrej schizofrenii". 2. Metaanaliza sieciowa, opierająca się na porównaniach pośrednich nie wykazała różnicy w korzyści klinicznej lurazydonu w porównaniu z aripiprazolem i zyprazydonem w skali PANSS oraz w przypadkach, w których doszło do przerwania leczenia. 3. Przy ponownie zaproponowanej cenie koszt terapii lurazydonem jest niższy niż aripiprazolem (10 mg do 15 mg dziennie - 4,13 do 4,78 USD dziennie) i zyprazydon (40 mg do 80 mg dwa razy na dobę - 3,97 USD dziennie).
CADTH 2013.1 (Kanada)	Canadian Drug Expert Comitee (CDEC) nie rekomenduje umieszczenia lurazydonu na liście refundacyjnej. <u>Uzasadnienie:</u> nie ma wystarczających dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) w celu ustalenia skuteczności lurazydonu w porównaniu z innymi, tańszymi lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu ostrej schizofrenii.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CED Ontario – The Committee to Evaluate Drugs, Ontario Ministry of Health and Long-term care; ELMMB – Lancashire Medicines Management Group; GBA – Gemeinsamer Bundesausschuss; GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group; HAS – Haute Autorité de Santé; IRF – Institute for Rationale Pharmacotherapy; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; ZN – Zorginstituut Nederland

*W dokumencie wskazano, że rekomenduje się refundację lurazydonu w leczeniu schizofrenii z uwzględnieniem pewnych kryteriów, które jednak nie zostały opisane.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bulgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Nie	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Nie dotyczy	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	100%	Nie	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	100%	Nie	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100%	Nie	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Nie	Nie
Włochy	100%	Nie	Nie

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2017 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 10.08.2018 r.

Zgodnie z powyższym zestawieniem, oceniana interwencja jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w Danii, Finlandii, Holandii, Norwegii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz Włoszech. Nie jest refundowana w żadnym kraju o PKB per capita zbliżonym do Polski.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 28 września 2018 r., znak PLR.4600.3493.2018.4.PB, PLR.4600.3494.2018.3.PB, PLR.4600.3495.2018.3.PB (data wpływu do AOTMiT 28 września 2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Latuda (Lurasidonum) we wskazaniu: Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Proponowana cena zbytu netto to

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka

Produkt leczniczy Latuda 74 mg podlegał bezpośredniej ocenie Agencji w celu określenia zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu: schizofrenia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne.

Problem zdrowotny

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania, czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami. Objawy schizofrenii można podzielić na pozytywne i negatywne, które zmniejszają zdolność normalnego zachowania. Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi około 1 procenta populacji świata.

Leki przeciwpsychotyczne stanowią podstawę leczenia w przypadku ostrych epizodów, zapobiegania nawrotom, ostrym zaburzeniom behawioralnym i zmniejszaniu objawów choroby. Głównym farmakologicznym działaniem wszystkich leków przeciwpsychotycznych jest antagonistyczny wpływ na receptory D2 dopaminy.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla leku Latuda (lurasidonum) we wnioskowanym wskazaniu wskazał olanzapinę, kwetiapinę, arypiprazol oraz placebo (na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego). Wnioskodawca za komparatory dla lurasidonu uznał leki spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji, które wg danych DGL były zrefundowane u największej liczby pacjentów ze schizofrenią. Dodatkowo w przypadku arypiprazolu wskazano, że lek ten podobnie jak lurasidon może być stosowany w grupie pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, np. nadmierny przyrost masy ciała, czy zaburzenia metaboliczne.

Ekspert Agencji w przesłanej opinii nie wskazał technologii opcjonalnej dla lurasidonu. Wskazał natomiast, iż każdy z leków II generacji (z wyjątkiem klozapiny) może być stosowany jako leczenie pierwszego wyboru w schizofrenii. Lurasidon obok arypiprazolu jest preferowanym lekiem przeciwpsychotycznym w przypadku wystąpienia: znaczącego wzrostu masy ciała, cukrzycy/zespołu metabolicznego, wydłużenia odstępu QT, hiperprolaktynemii, sedacji, czy senności.

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 za komparatory kliniczne należy uznać wszystkie dostępne leki przeciwpsychotyczne II generacji.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ leki przeciwpsychotyczne II generacji są refundowane w leczeniu schizofrenii bez wskazania ograniczeń dotyczących szczególnych grup pacjentów. Wskazania rejestracyjne komparatorów również nie zawężają stosowania tych leków do pacjentów o specyficznej charakterystyce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Tylko w jednym, z trzech badań bezpośrednio porównujących lurazydon z aktywnym komparatorem (olanzapina (1) i kwetiapina (2)), predefiniowany cel badania dotyczył porównania skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu względem kwetiapiny. W dwóch pozostałych badaniach została przeprowadzona analiza *post hoc*. W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lurazydon z aripiprazolem. W związku z niewystarczającymi dowodami na porównanie wnioskowanej interwencji z wybranymi komparatorami w przedmiotowym wskazaniu, wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej.

W ocenie skuteczności w badaniach krótkoterminowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic na korzyść lurazydonu względem olanzapiny jak i kwetiapiny. Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu względem olanzapiny w ocenie zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny oraz względem kwetiapiny w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego - zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS, a także w ocenie podskali pozytywnej i ogólnej PANSS, odpowiedzi na leczenie i zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności leczenia.

Natomiast w badaniu długoterminowym (lurazydon vs kwetiapina) pomimo niewykazania istotnej statystycznie różnicy w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego – prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w czasie 12 miesięcy dowiedziono, że u pacjentów z grupy lurazydonu wyniki były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu do kwetiapiny. Wnioski płynące z badania długoterminowego dla porównania z kwetiapiną XR nie pokrywają się z wnioskami płynącymi z krótkoterminowej fazy badania, co może wynikać między innymi z odmiennych schematów dawkowania (*fixed-dose* w krótkoterminowym i *flexible dose* w długoterminowym) oraz różnic w kryteriach włączenia między fazą krótko- i długotrwałą (do długoterminowej fazy badania włączali byli jedynie pacjenci, którzy spełniali kryteria odpowiedzi na leczenie po zakończeniu krótkoterminowej fazy badania).

Wnioski z metaanalizy sieciowej są zbliżone do wniosków otrzymanych z badań bezpośrednich, tj. w badaniach krótkoterminowych różnica była nieistotna statystycznie lub istotna na niekorzyść lurazydonu względem olanzapiny i kwetiapiny, zaś na podstawie badań długoterminowych różnica ta była istotna na korzyść interwencji (vs kwetiapina dla większości analizowanych punktów końcowych).

Przeprowadzona analiza obarczona jest szeregiem ograniczeń, które składają się na niepewność uzyskanych wyników. Porównanie bezpośrednio względem kwetiapiny i olanzapiny zostało przeprowadzone na podstawie pojedynczych badań, zaś względem aripiprazolu nie odnaleziono żadnych badań porównujących obie technologie. Porównanie MTC przeprowadzono w oparciu o badania, które charakteryzowała duża heterogeniczność (badania długoterminowe różniły się pod względem wyboru pierwszorzędnego punktu końcowego tj. występowanie nawrotów schizofrenii, nasilenie objawów choroby w skali PANSS, przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny, istotny klinicznie wzrost masy ciała czy występowanie zespołu metabolicznego, jak i długością czasu obserwacji, który wynosił od 24 do 78 tygodni (dla badań długoterminowych) oraz od 4 do 12 tygodni (dla badań krótkoterminowych), co może mieć wpływ na niepewność otrzymanych wyników. Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia wynikające z przeprowadzonych porównań, w tym brak oceny skuteczności w oparciu o klinicznie istotne punkty końcowe oraz brak długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu we wnioskowanym wskazaniu względem olanzapiny i aripiprazolu.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że lurazydon wykazuje lepszy profil bezpieczeństwa dla obu dawek 40 mg i 80 mg (vs olanzapina) lub 80 mg i 160 mg (vs kwetiapina) w ocenie zmiany masy ciała oraz parametrów metabolicznych (zmiany poziomu LDL, zmiana poziomu cholesterolu) oraz w ocenie metabolizmu glukozy. Terapia lurazydonem wiązała się natomiast z wyższym ryzykiem wystąpienia pozapiramidowych zdarzeń niepożądanych (akatyzja, dystonia) oraz ze wzrostem poziomu prolaktyny.

Metaanaliza sieciowa potwierdziła korzystny wpływ lurazydonu na zmianę masy ciała w porównaniu do analizowanych komparatorów oraz niekorzystny profil w zakresie zmiany poziomu prolaktyny względem kwetiapiny i aripiprazolu.

Zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczące wnioskowanej interwencji potwierdzają wnioski płynące z AKL wnioskodawcy o jego mniejszym w porównaniu do komparatorów wpływie na przyrost masy ciała (Leucht 2013, Leucht 2017), ale zwiększonej częstości występowania objawów pozapiramidowych czy hiperprolaktynemii (Leucht 2013). W metaanalizie Leucht 2013 analizowane interwencje uszeregowano w kolejności od najmniejszego do największego wpływu na wzrost masy ciała, zmiany poziomu prolaktyny, czy występowania objawów pozapiramidowych. Na tej podstawie można stwierdzić, że lurazydon wykazuje znamienne przewagę nad olanzapiną, aripiprazolem i kwetiapiną w zakresie występowania niższego przyrostu masy ciała. Z kolei w

zakresie występowania wzrostu poziomu prolaktyny wykazano, że lurazydon były znamienne gorszy od arypiprazolu i kwetiapiny (względem olanzapiny różnica była nieistotna statystycznie). Biorąc pod uwagę występowanie objawów pozapiramidowych – lurazydon był istotnie statystycznie gorzej tolerowany niż olanzapina, arypiprazol i kwetiapina.

W badaniu długoterminowym wykazano, że średnia zmiana odcinka QT była wyższa w grupie lurazydonu niż w porównaniu do grupy kwetiapiny, jednak wynik był nieistotny statystycznie. Natomiast w metaanalizie sieciowej wykazano, że terapia lurazydonem względem arypiprazolu wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wydłużenia odcinka QT (względem kwetiapiny i olanzapiny różnica była nieistotna statystycznie). Należy wskazać, że metaanaliza Leucht 2013 nie potwierdza powyższych wyników, zgodnie z którymi w ocenie wydłużenia odcinka QTc wykazano znamienne przewagę lurazydonu w porównaniu z olanzapiną i kwetiapiną (nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z arypiprazolem).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza użyteczności kosztów wykazała, że lurazydon jest droższy i skuteczniejszy od wszystkich analizowanych komparatorów niezależnie od perspektywy i uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka. Wartości współczynnika ICUR po aktualizacji wyników przez analityków Agencji wynoszą z perspektywy NFZ dla porównania lurazydon vs. arypiprazol: [redacted] z RSS i 65 884 PLN/QALY bez RSS, dla lurazydonu vs. kwetiapina: [redacted] z RSS i 50 162 PLN/QALY bez RSS oraz dla lurazydonu vs. olanzapina: [redacted] z RSS i 379 283 PLN/QALY bez RSS. Tym samym, biorąc pod uwagę próg, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowany lek jest [redacted]. Wnioski płynące z analizy wykonanej z perspektywy wspólnej są analogiczne do wniosków z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza progowa zaktualizowana przez analityków Agencji względem obecnie obowiązującego proggu opłacalności (139 953 PLN/QALY) wykazała, że cena zbytu netto wnioskowanego leku (nieuwzględniająca mechanizmu RSS), przy której wartość współczynnika ICUR jest równa wartości wspomnianego proggu wynosi z perspektywy NFZ [redacted] dla porównania vs. arypiprazol, [redacted] vs. kwetiapina i [redacted] vs. olanzapina. Z perspektywy wspólnej oszacowane CZN wynoszą odpowiednio [redacted]. Oznacza to, że ceny progowe dla porównania z ARY i KWE są [redacted] od zaproponowanej CZN. W przypadku OLA, dla której wyznaczone CZN są [redacted].

Należy wskazać, że zarówno założenia przyjęte w modelu, prowadzące do niespójności z wynikami analizy klinicznej, jak i źródła wykorzystanych danych znacznie ograniczają wiarygodność wyników ocenianej analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę kosztów terapii lekiem Latuda przeprowadzono na tle kosztów terapii wszystkich refundowanych w Polsce doustnych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, tj. amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, olanzapiny, rysperydonu, sertindolu i zyprazydonu.

W scenariuszu nowym założono, że objęcie refundacją leku Latuda nie spowoduje zwiększenia liczby leczonych pacjentów ze schizofrenią oraz założono równe przejęcie rynku przez technologię wnioskowaną od każdego z aktualnie refundowanych leków przeciwpsychotycznych.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Latuda doprowadzi do wzrostu kosztów płatnika w przypadku wariantu podstawowego, minimalnego, jak i maksymalnego dotyczącego liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia zostanie zastosowana zarówno w wariacie z jak i bez RSS.

Koszty płatnika [redacted] w przypadku uwzględnienia RSS i o ok. 13,3 mln PLN w I roku, 23,8 mln PLN w II roku i o ok. 33,3 mln PLN w III roku refundacji, nie uwzględniając proponowanego RSS. Z perspektywy pacjenta będą generowane oszczędności, co wynika z faktu zakwalifikowania leku Latuda do nowej grupy limitowej i ustaleniu ceny zbytu netto dla trzech prezentacji leku na tym samym poziomie.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność odnośnie przyjętych udziałów leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu chorych ze schizofrenią. W przypadku olanzapiny i zyprazydonu oszacowania wnioskodawcy są przeszacowane w stosunku do danych NFZ w zakresie średniej liczby pacjentów z rozpoznaniem F20 leczonych ww. substancjami (2015-2017) średnio [redacted] odpowiednio. Natomiast w przypadku amisulprydu, arypiprazolu, klozapiny, kwetiapiny, rysperydonu, sertindolu udziały w rynku są niedoszacowane, średnio [redacted]. O ile kwestia przeszacowania może wynikać z faktu, że dane uzyskane od NFZ

nie uwzględniają pacjentów, u których zrefundowane powyższe leki, a którzy pozostają pod prywatną opieką specjalistyczną (brak możliwości powiązania identyfikatora pacjenta z rozpoznaniem), to nie udało się zidentyfikować przyczyn niedoszacowania danych. W związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych w tym zakresie.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród odnalezionych rekomendacji, większość instytucji rekomenduje stosowanie lurazydonu, pomimo braku znaczących różnic w efektach zdrowotnych w porównaniu z dotychczas stosowanymi lekami przeciwpsychotycznymi, wśród których wymieniają kwetiapinę, rysperydon, aripiprazol, olanzapinę, zyprazydon. Angielska rekomendacja wskazuje, że lurazydon nie jest lekiem innowacyjnym, a zysk QALY w porównaniu z komparatorem (arypiprazol) jest niewielki. W dwóch rekomendacjach podkreślono jednak, że schizofrenia jest chorobą wymagającą indywidualizacji terapii, dlatego poszczególni pacjenci mogą dobrze odpowiadać na leczenie lurazydonem. W przypadku czterech instytucji (ELMMB, IRF, SMC, TLV) pozytywna rekomendacja ograniczona jest do subpopulacji pacjentów, u których należy zminimalizować ryzyko przyrostu masy ciała i innych zaburzeń metabolicznych. Kanadyjska rekomendacja CADTH dopuszcza możliwość stosowania lurazydonu w szerszej populacji (pacjenci ze schizofrenią) w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji tańszych leków przeciwpsychotycznych. Negatywna rekomendacja regionalnej angielskiej agencji GMMMG wskazuje na dostępność innych bardziej efektywnych kosztowo terapii, które powinny być stosowane w pierwszej kolejności.

Uwagi dodatkowe

Ekspert od którego uzyskano odpowiedź w trakcie prac nad AWA wskazał, że lurazydon jest bezpiecznym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. Jedynym ograniczeniem związanym z jego stosowaniem jest konieczność przyjmowania leku razem z posiłkiem (podobnie jak w przypadku zyprazydonu i sulpirydu), w innym wypadku może dojść do spadku jego biodostępności oraz skuteczności.

Ekspert wskazał także, że terapia lurazydonem wiąże się z dodatkowym efektem terapeutycznym względem stosowanych obecnie neuroleptyków II generacji, takie jak: korzystny wpływ na funkcje poznawcze oraz objawy afektywne, niskie ryzyko: wzrostu masy ciała, zaburzeń metabolicznych, seksualnych, sedacji, interakcji z innymi lekami, zaburzeń kardiologicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przegląd systematyczny badań pierwotnych w AKL pochodzi z kwietnia 2018 r., natomiast wniosek został złożony w sierpniu 2018 r.</p> <p>Ponadto analiza problemu decyzyjnego zawiera błąd w zakresie wskazania proponowanej ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, która jest niezgodna z ceną wskazaną we wnioskach</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przeprowadził aktualizację przeglądu systematycznego oraz wprowadził korektę cen w APD.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wśród wskazanych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych nie znajduje się przegląd Jaeschke 2016, 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.</p> <p>Ponadto Agencja zauważa, że w związku z przeprowadzeniem metaanalizy sieciowej w AKL należy przedstawić ostateczny ranking ocenianych technologii.</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyniki badania Jaeschke 2016 oraz Leucht 2012. Natomiast nie przedstawiono ostatecznego rankingu ocenianych technologii na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.
<p>Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 lurasidonu 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 lurasidonu 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.</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił wyjaśnienia i bardziej szczegółowy opis przyjętych założeń, dzięki czemu potwierdził zgodność kalkulatora z opisem w wersji papierowej AE.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 lurasidonu 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 parametr.</p> <p>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)</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>A) W scenariuszu istniejącym liczbę zrefundowanych terapii lekami przeciwpsychotycznymi 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 lurasidonem 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;</p> <p>B) Nie uzasadniono założenia co do przyjętego 3-letniego horyzontu czasowego</p>	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił stosowne uzupełnienie.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego

- Nie przedstawiono informacji o walidacji oraz istotności klinicznej wyników uzyskanych przy użyciu skal lub kwestionariuszy.

Analiza ekonomiczna

- Wyniki AKL oraz efekty zdrowotne wynikające z założeń w AE są niespójne. Wyniki AKL, choć nieistotne statystycznie, wskazują w kierunku większego ryzyka nawrotu w przypadku LUR niż ARY, natomiast zgodnie z wynikami AE w modelu częściej obserwuje się nawrót w wyniku zastosowania ARY;
- Analitycy Agencji mają wątpliwości odnośnie zastosowanej techniki analitycznej dla porównania LUR vs. ARY. W związku z brakiem wysokiej jakości dowodów świadczących o istotnych różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie ww. technologii (brak porównania bezpośredniego) oraz niejednoznacznymi wynikami porównania przeprowadzonego w AKL, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowo analizy konsekwencji kosztów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bugarski-Kirola 2014 Boter H, Peuskens J, Libiger J et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res* 2009; 115:97-103
- Citrome 2011 Citrome, L. (2011). Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *International journal of clinical practice*, 65(2), 189-210.
- Correll 2016a Correll, C. U., Cucchiari, J., Silva, R., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2016). Long-term safety and effectiveness of lurasidone in schizophrenia: a 22-month, open-label extension study. *CNS spectrums*, 21(5), 393-402.
- Cutler 2010 Cutler AJ, Tran-Johnson T, Kalali A, Astrom M, Brecher M, Meulien D. A failed 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with acute schizophrenia: lessons learned. *Psychopharmacol Bull* 2010; 43: 37-69.
- Jaeschke 2016 Jaeschke RR, Sowa-Kućma M, Pańcyszyn-Trzewik P, Misztak P, Styczeń K, Datka W, Lurasidone: The 2016 update on the pharmacology, efficacy and safety profile, *Pharmacol Rep*. 2016 Aug;68(4):748-55
- Kinon 2011 Kinon BJ, Zhang L, Millen BA et al. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 349-355.
- Leucht 2013 Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM, Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62
- Leucht 2017 Leucht, S., Leucht, C., Huhn, M., Chaimani, A., Mavridis, D., Helfer, B., ... & Geddes, J. R. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *American journal of psychiatry*
- Loebel 2016 Loebel, A., Silva, R., Goldman, R., Watabe, K., Cucchiari, J., Citrome, L., & Kane, J. M. (2016). Lurasidone Dose Escalation in Early Nonresponding Patients With Schizophrenia: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(12), 1672-1680.
- McDonagh 2017 McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, Blazina I, Grusing S, Fu R, Kopelovich SL, Monroe-DeVita M, Haupt DW. Treatments for Schizophrenia in Adults: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 198. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.) AHRQ Publication No. 17(18)-EHC031-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2017.
- Musil 2014 Musil, R., Obermeier, M., Russ, P., & Hamerle, M. (2015). Weight gain and anti-psychotics: a drug safety review. *Expert opinion on drug safety*, 14(1), 73-96
- Nakamura 2009 Nakamura, M., Ogasa, M., Guarino, J., Phillips, D., Severs, J., Cucchiari, J., & Loebel, A. (2009). Lurasidone in the treatment of acute schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 829.
- Newcomer 2018 Newcomer, J. W., Ng-Mak, D., Rajagopalan, K., & Loebel, A. (2018). Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis. *BMC health services research*, 18(1), 243.
- Ogasa 2013 Ogasa, M., Kimura, T., Nakamura, M., & Guarino, J. (2013). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 225(3), 519-530.
- PEARL 1 Nasrallah, H. A., Silva, R., Phillips, D., Cucchiari, J., Hsu, J., Xu, J., & Loebel, A. (2013). Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Journal of psychiatric research*, 47(5), 670-677.
- PEARL 2 Meltzer, H. Y., Cucchiari, J., Silva, R., Ogasa, M., Phillips, D., Xu, J., ... & Loebel, A. (2011). Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and olanzapine-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 957-967.
- PEARL 3 (Loebel 2013a) Loebel, A., Cucchiari, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., ... & Potkin, S. G. (2013). Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-and active-controlled trial. *Schizophrenia research*, 145(1), 101-109.
- PEARL 3 Ext (Loebel 2013b) Loebel, A., Cucchiari, J., Xu, J., Sarma, K., Pikalov, A., & Kane, J. M. (2013). Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. *Schizophrenia research*, 147(1), 95-102.
- Potkin 2015 Potkin, S. G., Kimura, T., & Guarino, J. (2015). A 6-week, double-blind, placebo-and haloperidol-controlled, phase II study of lurasidone in patients with acute schizophrenia. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 5(6), 322-331.
- Rajagopalan 2017 Rajagopalan, K., Wade, S., Meyer, N., & Loebel, A. (2017). Real-world adherence assessment of lurasidone and other oral atypical antipsychotics among patients with schizophrenia: an administrative claims analysis. *Current medical research and opinion*, 33(5), 813-820
- Risbood 2012 Risbood, V., Lee, J. R., Roche-Desilets, J., & Fuller, M. A. (2012). Lurasidone: an atypical antipsychotic for schizophrenia. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8), 1033-1046
- Stahl 2013 Stahl, S. M., Cucchiari, J., Simonelli, D., Hsu, J., Pikalov, A., & Loebel, A. (2013). Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(5), 507-515

- Tandon 2016 Tandon, R., Cucchiari, J., Phillips, D., Hernandez, D., Mao, Y., Pikalov, A., & Loe-bel, A. (2016). A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance of efficacy in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 30(1), 69-77.
- Thomas 2015 E Thomas, J., Caballero, J., & A Harrington, C. (2015). The incidence of akathisia in the treatment of schizophrenia with aripiprazole, asenapine and lurasidone: a meta-analysis. *Current neuropharmacology*, 13(5), 681-691.
- Zhang 2017 Zhang, Y., Liu, Y., Su, Y., You, Y., Ma, Y., Yang, G., ... & Kou, C. (2017). The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC psychiatry*, 17(1), 373.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2015 All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation Advice No: 0115 – February 2015; AWMSG Secretariat Assessment Report Lurasidone (Latuda) 18.5 mg, 37 mg and 74 mg film-coated tablets Reference number: 1142
- BAP 2016 Cooper SJ, Reynolds GP; With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, Heald A et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. 2016 Aug;30(8):717-48 https://bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Metabolic.pdf
- CADTH 2013.1 Common Drug Review, Final CDEC recommendation, Lurasidone, January 23, 2013 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Latuda_Jan-25-13_e.pdf
- CADTH 2013.2 Common Drug Review, Final CDEC recommendation, Lurasidone resubmission, December 20, 2013 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf
- CED Ontario 2016 Recommendations and Reasons: Lurasidone for schizophrenia Product: lurasidone. Committee to Evaluate Drugs, January 2016
- ELMMB 2016 New Medicine Recommendation – Lurasidone 18.5mg, 37mg and 74mg Film-Coated Tablets. Lancashire Medicines Management Group, July 2016
- GBA 2015 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lurasidon, 16. April 2015 <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/147/>
- GMMM 2014 Greater Manchester Medicines Management Group. Lurasidone (Latuda®) for treatment of Schizophrenia, 25th March 2014
- HAS 2014 Haute Autorite de Sante, Commission De La Transparence, Avis 19 novembre 2014: Latuda 18,5 mg, 37 mg, 74 mg https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1792838/fr/latuda-lurasidone-antipsychotique-par-voie-orale
- IRF 2016 <https://www.sst.dk/en/rational-pharmacotherapy/reviews/latuda-lurasidone>
<https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/praeparatmeldelser/latuda-lurasidon>, data dostępu: 31.10.2018 r.
- NICE 2014 Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, Clinical guideline, Published: 12 February 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- PBAC 2015 March 2015 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/lurasidone-psd-march-2015.docx>.
- RANZCP 2016 Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O, Tran N, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, *Aust N Z J Psychiatry*. 2016 May;50(5):410-72 <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0004867416641195>
- SMC 2014 SMC No. (994/14), lurasidone, 18.5mg, 37mg, 74mg film-coated tablets (Latuda), 13 October 2014 https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/994_14_lurasidone_Latuda
- Standardy 2015 Jarema M. et al., Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Gdańsk 2015, wyd. Via Medica
- TLV 2014 <https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33424/1510316386581/bes141120-latuda.pdf>, data dostępu: 31.10.2018 r.
- ZN 2014 GVS-rapport 14/16, lurasidon (Latuda), 02 juli 2014 <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/rapport/2014/07/02/lurasidon-latuda-bij-schizofrenie-bij-volwassenen/Lurasidon+Latuda+bij+schizofrenie+bij+volwassenen.pdf>
- WFSBP 2013 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects., *World J Biol Psychiatry*. 2013 Feb;14(1):2-44 http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guidelines_Part2_2013.pdf
- WHO mhGAP 2015 WHO mhGAP Guideline Update, Update of the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Guideline for Mental, Neurological and Substance use Disorders, May 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204132/1/9789241549417_eng.pdf?ua=1&ua=1
http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/psychosis/q14/en/

Pozostałe publikacje

- AWA Xeplion Analiza weryfikacyjna Xeplion (palmitynian paliperidonu) w leczeniu dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (AOTMiT-OT-4350-19/2015) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/087/AWA/087_AWA_OT_4350_19_Xeplion_Schizofrenia_2015.08.21.pdf (data dostępu 29.01.2018 r.)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/087/AWA/087_AWA_OT_4350_19_Xeplion_Schizofrenia_2015.08.21.pdf (data dostępu: 29.01.2018 r.)

- Biała Księga 2011 Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. <http://studylibpl.com/doc/602210/bia%C5%82a-ksi%C4%99ga---osoby-choruj%C4%85ce-na-schizofrenie-w-polsce> (data dostępu: 29.01.2018 r.)
- Briggs 2008 Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Nov 28;6:105
- Brown 2010 Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010 Feb;196(2):116-21.
- Chen 2010 Chen EY, Hui CL, Lam MM, Chiu CP, Law CW, Chung DW, Tso S, Pang EP, Chan KT, Wong YC, Mo FY, Chan KP, Yao TJ, Hung SF, Honer WG. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: 108ktuałność controlled trial. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4024
- ChPL Latuda Charakterystyka Produktu Leczniczego Latuda, wersja na dzień: 14.03.2018 r.
- 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.
- Emsley 2013 Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13:50.
- Kiejna 2014 Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: http://www.watchdogfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf (data dostępu: 12.08.2018 r.)
- Koro 2002 Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki DA, Buchanan RW. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 3;325(7358):243
- Lieberman 2005 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.
- Meder 2004 Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. *Przew Lek* 2004; 5:52-59.
- NICE 2014 Psychosis and Schizophrenia in Adults The Nice Guideline On Treatment And Management, Updated Edition 2014
- O'Day 2013 O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 Sep 13;5:459-70
- Rajagopalan 2012 Rajagopalan K, O'Day K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Discontinuation rates among atypical antipsychotics for schizophrenia: an indirect treatment comparison. *Academy of Managed Care Pharmacy Educational Conference*; 2012; Cincinnati
- Rajagopalan 2013a Rajagopalan K, Hassan M, O'Day K, Meyer K, Grossman F. Cost-effectiveness of lurasidone vs aripiprazole among patients with schizophrenia who have previously failed on an atypical antipsychotic: an indirect comparison of outcomes from clinical trial data. *J Med Econ* 2013;16(7):951-61
- Rajagopalan 2013b Rajagopalan K., O'Day K, Meyer K, Pikalov A., Loebel A., Annual cost of relapses and relapse-related hospitalizations in adults with schizophrenia: results from a 12-month, double-blind, comparative study of lurasidone vs quetiapine extended-release, *Journal of Medical Economics* Vol. 16, No. 8, 2013, 987–996
- Rajagopalan 2016a Rajagopalan K, Trueman D, Crowe L, Squirrell D, Loebel A. Cost-Utility Analysis of Lurasidone Versus Aripiprazole in Adults with Schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 2016;34(7):709-21.
- Raport OT.4331.2.2018 Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. 9 marca 2018 r.
- Saha 2007 Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Oct;64(10):1123-31
- Wright 2008 Wright P., Stern J., Phelan M., *Psychiatria. Sedno*. Tom 1, red. wyd. polskiego Rybakowski J., Rybakowski F., ELSEVIER Urban & Partner, Wrocław 2005

15. Aneks I

Tabela 61. Szczegółowa ocena jakości badań wtórnych według skali AMSTAR 2

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek odstępstwa od protokołu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak
Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy ekstrakcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili powód wykluczenia?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy

Pytanie	Leucht 2017	Zhang 2017	Thomas 2015	Musil 2014	Leucht 2013	Risbood 2012	Citrome 2011	McDonagh 2017	Jaeschke 2016
zestawienia wyników?									
Jeśli przedstawiono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie
Jeśli przedstawiono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

16. Aneks II

Tabela 62. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration badań klinicznych dla komparatorów włączonych do metaanalizy

Porównanie	Publikacja	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne zaadresowanie danych	Selektywne raportowanie
Badania krótkoterminowe							
arypiprazol vs placebo	McEvoy 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Correll 2016b	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
	Cutler 2006	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
	Durgam 2015	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
kwetiapina vs placebo	Kahn 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Borison 1996	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
	Cutler 2010	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
	Arvantis 1997	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
	Lindenmayer 2008	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Small 1997	niskie	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
olanzapina vs placebo	Landbloom 2016	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
	Corrigan 2004	nieznane	nieznane	niskie	nieznane	niskie	niskie
	Davidson 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
	Egan 2013	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Beasley 1996a	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
	Beasley 1996b	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
	Marder 2007	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie
	Patil 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
	Litman 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
	Shen 2014	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane	nieznane
	Schmidt 2012	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
arypiprazol vs olanzapina	Kinon 2011	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Jindal 2013	niskie	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	nieznane
kwetiapina vs olanzapina	Kane 2007	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Mori 2004	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	nieznane
kwetiapina vs olanzapina	Bugarski-Kirola 2014	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Riedel 2007	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane
arypiprazol vs kwetiapina vs olanzapina	Wang 2017	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie
olanzapina vs kwetiapina vs risperidon	Sacchetti 2008	niskie	nieznane	wysokie	nieznane	niskie	nieznane
Badania długoterminowe							
arypiprazol vs placebo	Pigott 2003	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
olanzapina vs placebo	Kane 2009	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie
	Dellva 1997	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	nieznane
arypiprazol vs olanzapina	McQuade 2004	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie
	Fleischhacker 2009	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
	Chrzanowski 2006	nieznane	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	nieznane
	Parabiaghi 2016	niskie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie	niskie

Porównanie	Publikacja	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne zaadresowanie danych	Selektywne raportowanie
kwetiapina vs olanzapina	Lieberman 2005	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	Newcomer 2009	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	nieznane	niskie
	Voruganti 2007	nieznane	wysokie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane

17. Załączniki

- Zał. 1. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Zał. 2. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza kliniczna. [REDACTED]
[REDACTED], Warszawa, 2018;
- Zał. 3. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Zał. 4. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]
[REDACTED] HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Zał. 5. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]
[REDACTED], HealthQuest, Warszawa, 2018;
- Zał. 6. Lurazydon (Latuda) w leczeniu schizofrenii. Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT
nr OT.4330.18.2018.JW_AKa.2. [REDACTED].