

Rekomendacja nr 132/2018

z dnia 28 grudnia 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Latuda (lurasidonum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych **pod warunkiem** obniżenia ceny leku, tak aby koszt terapii lurasidonem nie przekraczał kosztu terapii aktualnie refundowanymi komparatorami.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych lurasidonum we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Wytyczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurasidon. Ze względu na fakt, że wytyczne wskazują na kierowanie się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej może przyczynić się do poszerzenia wachlarza dostępnych terapii w leczeniu schizofrenii.

Analiza kliniczna wskazuje, że dla części punktów końcowych wnioskowana technologia jest mniej skuteczna niż aktualnie refundowane komparatory. Dotyczy to m.in.: zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny (porównanie z olanzapiną, częstości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności, mniejszej zmiany całkowitego wyniku w skali PANSS, jego podskali pozytywnej oraz ogólnej (badanie krótkoterminowe porównanie z kwetiapiną).

Metaanaliza badań krótkoterminowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurasidonem a aripiprazolem i kwetiapiną w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych, lurasidon 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). Niemniej jednak w metaanalizie badań długoterminowych odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść lurasidonu w zakresie zmniejszenia częstości hospitalizacji, zakończenia leczenia (w porównaniu z kwetiapiną), nasilenia objawów w skali PANSS (w porównaniu z aripiprazolem) oraz ocenę zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej (w porównaniu z olanzapiną)

Należy wskazać, że wyniki analizy klinicznej sugerują korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem komparatorów, przede wszystkim w zakresie niższej szansy wzrostu masy ciała.

Należy wskazać, że analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami, znacząco ograniczającymi możliwość wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu. Włączone do porównania bezpośredniego krótkoterminowe badania stanowiły analizy post-hoc. Nie odnaleziono natomiast żadnych badań krótkoterminowych porównujących bezpośrednio lurazydonu z którymkolwiek z przyjętych przez wnioskodawcę komparatorów, a w przypadku badań długoterminowych odnaleziono tylko 1 badanie porównujące lurazydon z 1 z przyjętych przez wnioskodawcę komparatorów (kwetiapiną XR). Dodatkowo należy wskazać, że do długoterminowej fazy badania włączani 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, co również może rzutować na uzyskane rozbieżności w płynących z nich wniosków.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem komparatorów. Niemniej jednak mając na uwadze wyniki analizy klinicznej i związane z nią ograniczenia, wątpliwości budzi wybór techniki analitycznej w ocenie efektywności kosztowej (w kontekście porównania z arypiprazolem). Przeprowadzone obliczenia własne Agencji dotyczące porównania kosztów miesięcznych terapii ocenianej technologii z komparatorami, wskazują, że koszty terapii lurazydonem (po objęciu refundacją) mogą być wyższe niż obecnie refundowanych komparatorów.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego na [REDAKTOWANE] w kolejnych latach z uwzględnieniem RSS. Należy jednak wskazać, że analiza opiera się na niepewnych założeniach dot. udziałów w rynku doustnych leków przeciwpsychotycznych w refundacji we wskazaniu schizofrenii. Zatem wyniki analizy mogą nie odzwierciedlać faktycznych wydatków płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze powyższe wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz istotność ocenianego problemu zdrowotnego, Prezes Agencji wskazuje, na możliwość objęcia refundacją wnioskowanej technologii jako terapii ostatniego rzutu (po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji) pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108670 –cena zbytu netto: [REDAKTOWANE];
- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108762 –cena zbytu netto: [REDAKTOWANE];

- Latuda (Lurasidonum) tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991108878 –cena zbytu netto: ██████████.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach nowej grupy limitowej. ██████████

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.

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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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

Wnioskodawca jako alternatywne terapie do wnioskowanej wskazał olanzapinę, kwetiapinę i arypiprazol. Natomiast 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 (KWE), olanzapina (OLA) i risperidon. Dla wskazania schizofrenia, do najczęściej refundowanych terapii należą (w kolejności od najczęściej refundowanej): olanzapina, kwetiapina, risperidon. Arypiprazol (ARY) nie jest więc 1 z 3 najczęściej stosowanym w ostatnich latach lekiem przeciwpsychotycznym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lurazydon (LUR) jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT_{2A} i 5-HT₇ 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Latuda jest wskazana w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

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

Do analizy skuteczności wnioskodawca włączył łącznie 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) oraz długoterminowe (czas obserwacji > 24 tygodni).

We wszystkich uwzględnionych przez wnioskodawcę badaniach krótkoterminowych komparatorem dla lurazydonu było placebo.

Dodatkowo w badaniach PEARL 2, PEARL 3, PEARL 3 Ext uwzględniono także aktywny komparator:

- lurazydonu vs olanzapin:
 - PEARL 2 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z okresem obserwacji wynoszącym 6 tygodni. Do badania włączono 478 pacjentów;
- lurazydonu vs. kwetiapiną XR:
 - PEARL 3 – randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z okresem obserwacji wynoszącym 6 tygodni. Do badania włączono 488 pacjentów;
 - PEARL 3 Ext – przedłużenie badania PEARL 3. Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z okresem obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Do badania włączono 292 pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego dla powyżej przedstawionych badań zostało ocenione wg Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen z wyjątkiem „zaślepienie oceny efektów”, i „zaślepienie badaczy i pacjentów”, dla których ryzyko wskazano jako nieznane.

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.

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).

W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki badań PEARL 2, PEARL 3, PEARL 3 Ext oraz wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorami.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;
- SMD – ang. *standardized mean difference*, standaryzowana średnia różnica
- MD- ang. *mean difference*, średnia różnica

W analizie klinicznej do oceny punktów końcowych wykorzystano następujące skale:

- PANSS – skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive And Negative Syndrome Scale*) Służy do oceny zaburzeń psychiatrycznych 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
- CGI-S – skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. *Clinical Global Impression Severity of Illness*) 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
- BAS – skala akatyzi Barnes’a. Skala służąca do oceny akatyzi indukowanej farmakologicznie. Klinicysta dokonuje oceny 4 elementów: obiektywnej oceny, świadomości niepokoju ruchowego, bólu/cierpienia związanego z niepokojem ruchowym, globalnej oceny klinicznej akatyzi. Im wyższy uzyskany wynik tym większe nasilenie objawów
- SAS – skala oceniająca nasilenie objawów pozapiramidowych (ang. *Rating Scale for Extrapyramidal Side Effects, Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale*) 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

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

LUR vs OLA (PEARL 2)

Zgodnie z wynikami badania PEARL 2 stosowanie LUR 120 mg/d w porównaniu z OLA 15 mg/d wiązało się ze statystycznie istotnie wyższą o 73% szansą zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny – OR=1,73 (95% CI: 1,02; 2,92).

Zgodnie z wynikami badania PEARL 2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy LUR (jeśli nie wskazano inaczej wynik dotyczy obu dawek LUR 40mg/d oraz 120 mg/d), a OLA w zakresie:

- Zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny dla dawki LUR40 mg/d
- Zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności
- zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS
- zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS
- zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS
- zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS
- zmiana wyniku CGI-S

LUR vs KWE XR (PEARL 3, PEARL 3 Ext)

Zgodnie z wynikami badania PEARL 3 stosowanie LUR 80 mg/d w porównaniu z KWE XR 600 mg/d wiązało się ze statystycznie istotnie:

- niższą o 52% szansą odpowiedzi na leczenie – OR=0,48 (95% CI: 0,27; 0,86);
- prawie trzykrotnie wyższą szansą zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności – OR=2,79 (95% CI: 1,05; 7,39);
- mniejszą o 5,6 punktu zmianą całkowitego wyniku w skali PANSS – MD=5,60 (95% CI: 0,61; 10,59);
- mniejszą o 2 punkty zmianą całkowitego wyniku w podskali pozytywnej PANSS – MD=2,00 (95% CI: 0,34; 3,66);
- mniejszą o 2,9 punktu zmianą wyniku podskali ogólnej PANSS – MD=2,90 (95% CI: 0,68; 5,12);

Zgodnie z wynikami badania PEARL 3 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy LUR (jeśli nie wskazano inaczej wynik dotyczy obu dawek LUR 80mg/d oraz 160 mg/d), a KWE XR 600 mg/d w zakresie:

- odpowiedź na leczenie – dla dawki LUR 160 mg/d
- zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny
- zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności– dla dawki LUR 160 mg/d
- zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS– dla dawki LUR 160 mg/d
- zmiana wyniku w podskali negatywnej PANSS
- zmiana wyniku w podskali pozytywnej PANSS– dla dawki LUR 160 mg/d
- zmiana wyniku w podskali ogólnej PANSS– dla dawki LUR 160 mg/d
- zmiana wyniku CGI-S

Zgodnie z wynikami badania PEARL 3 Ext stosowanie LUR 40-160 mg/d w porównaniu z KWE XR 200-800 mg/d wiązało się ze statystycznie istotnie:

- niższym o 57% ryzykiem wystąpienia hospitalizacji w czasie 12 miesięcy – HR=0,433 (95% CI: 0,188; 0,995);

- niższym prawdopodobieństwem hospitalizacji wśród pacjentów, którzy a priori spełnili kryteria nawrotu – w publikacji nie wskazano wartości dla HR, podano jedynie, że wynik był istotny statystycznie;
- wyższą o 84% szansą pełnej remisji według RSWG (Remission in Schizophrenia Working Group) OR=1,84 (95% CI: 1,05; 3,22),
- niższą o 62% szansą zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności (grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali lurazydon oraz w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) również otrzymywali lurazydon, LUR-LUR) – OR=0,38 (95% CI: 0,18; 0,81)
- wyższą zmianą wyniku całkowitego PANSS po 12 miesiącach w zależności od okresu obserwacji:
 - 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów LUR-LUR) MD=-8,90 (95% CI -15,10; -2,70),
 - 12 m. (grupa pacjentów LUR-LUR) MD=-6,70 (95% CI -11,65; -1,75)
 - 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, a w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurazydon PLC-LUR) MD=-8,30 (95% CI -15,79; -0,81),
 - 12 m. (grupa pacjentów PLC-LUR) -14,80 (95% CI -21,35; -8,25),
- wyższą zmianą wyniku podskali pozytywnej PANSS po 12 miesiącach w zależności od okresu obserwacji:
 - 12 m. (grupa pacjentów LUR-LUR) MD=-2,70 (95% CI -4,39; -1,01)
 - 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów, PLC-LUR) MD=-2,20 (95% CI -3,61; -0,79),
 - 12 m. (grupa PLC-LUR_ MD = -4,10 (95% CI -6,06; -2,14)
- wyższą zmianą wyniku podskali negatywnej PANSS po 12 miesiącach w zależności od okresu 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów LUR-LUR) MD=-2,80 (95% CI -4,33; -1,27),
- wyższą zmianą wyniku CGI-S:
 - 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów LUR-LUR) MD=-0,30 (95% CI -0,58; -0,02),
 - 6 tyg. + 12 m. (grupa pacjentów PLC-LUR) MD=-0,40 (95% CI -0,68; -0,12),
 - 12 m. (grupa pacjentów PLC-LUR) MD=-0,90 (95% CI -1,18; -0,62)

Zgodnie z wynikami badania PEARL 3 Ext nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy LUR 40-160 mg/d, a KWE XR 200-800 mg/d w zakresie:

- prawdopodobieństwo nawrotu w czasie 12 miesięcy
- prawdopodobieństwo nawrotu, niezależnie od statusu odpowiedzi na leczenie po krótkoterminowej części badania w populacji pacjentów, którzy przyjmowali lurazydon lub kwetiapinę w obu częściach badania
- zakończenie leczenia z dowolnej przyczyny
- zakończenie leczenia z powodu braku skuteczności (grupa pacjentów, którzy w krótkoterminowym badaniu PEARL 3 otrzymywali placebo, natomiast w długoterminowym przedłużeniu tego badania (PEARL 3 Ext) otrzymywali lurazydon)
- zmiany wyniku w podskali negatywnej PANSS (grupa LUR-LUR i dla okresu obserwacji 6 tyg. + 12 m. grupa PLC-LUR,) zmiany wyniku w podskali pozytywnej PANSS dla grupy PLC-LUR dla okresu obserwacji 6 tyg. + 12 m. i zmiany wyniku CGI-S dla grupy LUR-LUR w 12 miesiącu

Wyniki metaanalizy sieciowej

Badania krótkoterminowe

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lurazydonem a kwetiapiną oraz arypiprazolem względem zmiany nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS/BPRS oraz istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu w porównaniu do olanzapiny względem tego punktu końcowego (LUR vs OLA: SMD=-0,22 (95% CI: -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 lurazydonem a kwetiapiną i arypiprazolem była nieistotna statystycznie. Wykazano natomiast IS różnicę na niekorzyść lurazydu względem olanzapiny w odniesieniu do tych punktów końcowych.:

- wyższa o 55% szansa zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny, OR=1,55 (95% CI 1,21; 1,91)
- wyższa o 71% szansa zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności OR=1,71 (95% CI 1,25; 2,28)
- wyższa o 66% szansa zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych) OR=1,66 (95% CI 1,03; 2,48)

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

Badania długoterminowe

W ramach porównania pośredniego LUR vs KWE wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lurazydonu w ocenie większości analizowanych punktów końcowych:

- wyższej o 63% szansy hospitalizacji, OR=0,37 (95% CI 0,15; 0,73)
- niższej o 42% szansy zakończenia leczenia z dowolnej przyczyny; OR=0,58 (95% CI 0,29; 0,94)
- niższej o 53% szansy zakończenia leczenia z powodu braku skuteczności OR=0,47 (95% CI 0,19; 0,84)
- względem zmiennych ciągłych: zmiany nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) SMD=0,43 (0,15; 0,73); zmiany PANSS podskali pozytywnej SMD=0,46 (95% CI 0,19; 0,76); zmiany CGI-S. SMD=0,28 (95% CI 0,02; 0,54)

W odniesieniu do porównania LUR vs OLA istotna statystycznie różnica na korzyść lurazydonu obejmowała jedynie ocenę zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej, SMD=1,45 (95% CI 0,94; 1,97). Natomiast w ocenie zmiany PANSS w podskali negatywnej wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu, SMD=-0,68 (95% CI -1,18; -0,15)

W ramach porównania LUR vs ARY istotna statystycznie różnica na korzyść lurazydonu dotyczyła oceny zmiany nasilenia objawów schizofrenii (PANSS/BPRS) SMD=0,38 (95% CI 0,04; 0,71) oraz zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej SMD=1,58 (1,04; 2,1). Natomiast w ocenie zmiany PANSS w podskali negatywnej wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść lurazydonu SMD=-0,58 (95% CI -1,13; -0,07)

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

Skuteczność praktyczna

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 lurazydon lub kwetiapinę. W grupie osób stosujących lurazydon 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 lurazydonem a kwetiapiną. Należy jednak wziąć pod uwagę, że brak wykazanej różnicy może wynikać z niskich odsetków wystąpienia hospitalizacji w tych grupach (10% dla lurazydonu, 14% dla kwetiapiny). W przypadku odsetka hospitalizacji z przyczyn psychiatrycznych oraz niezależnie od przyczyn, w obu przypadkach wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść lurazydonu (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 lurazydon. 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 lurazydon 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 lurazydonu był istotnie niższy niż w grupach stosujących inne leki przeciwpsychotyczne. Średnia liczba dni nieprzerwanego leczenia (SD) wynosiła: dla lurazydonu 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 lurazydon 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 lurazydonu 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) lurazydon nie był istotnie statystycznie lepszy niż aripiprazol czy olanzapina, ale wykazano różnicę na korzyść lurazydonu 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 lurazydonem. 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 lurazydonem. W większości przypadków powodem przerwania leczenia był brak skuteczności terapii. Pacjenci otrzymujący wyższe dawki lurazydonu rzadziej rezygnowali ze stosowania leczenia. Spośród pacjentów, którzy nie wykazali oporności na leczenie i dobrze tolerowali wcześniejsze leki przeciwpsychotyczne, 80% stosowało lurazydon przez cały rok obserwacji.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie

Porównanie bezpośrednie LUR vs OLA (PEARL 2) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR w zakresie:

- niższej o 84% i 92% szansy klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%), LUR 40 mg OR=0,16 (95% CI 0,07; 0,34), LUR 120 mg OR= 0,08 (0,03; 0,22)
- niższej o 93% szansy wzrostu wagi LUR 40 mg OR=0,07 (95% CI 0,02; 0,29), LUR 120 mg = 0,07 (95% CI 0,02; 0,29)

- niższej o 76% i 35% szansy zmiany poziomu LDL na wysoki (tj. > 129 mg/dL) LUR 40 mg OR=0,24 (95% CI 0,08; 0,75) LUR 120 mg OR=0,65 (95% CI 0,27; 1,55)
- niższej o 63% szansy zmiany poziomu trójglicerydów na wysoki (tj. > 203 mg/dL). LUR 120 mg OR=0,37 (95% CI 0,15; 0,93)
- zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki: LUR 40 mg OR=0,21 (95% CI 0,07; 0,64)
- zmiana poziomu glukozy na wysoki dla LUR 120 OR = 0,37 (95% CI 0,17; 0,79)
- 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.

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 akatyzy i dystonii
- oraz zmiany poziomu prolaktyny (ze zmiennych ciągłych)

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).

Porównanie bezpośrednie LUR vs KWE (PEARL 3) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR dla obu dawek w zakresie:

- niższej o 75% i 74% szansy klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%), LUR 80 mg OR=0,25 (95% CI 0,09; 0,70), LUR 160 mg = 0,26 (95% CI 0,09; 0,72)
- niższej o 59% i 71% szansy zmiany poziomu cholesterolu całkowitego na wysoki (tj. > 200 mg/dL) LUR 80 mg OR=0,41 (95% CI 0,17; 1,00), LUR 160 mg OR=0,29 (95% CI 0,11; 0,78)
- niższej o 80% i 79% szansy częstości występowania suchości w ustach LUR 80 mg OR=0,20 (0,04; 0,94), LUR 160 mg OR=0,21 (95% CI 0,04; 0,97)
- zmiennych ciągłych: zmiany masy ciała, zmiany BMI, zmiany wyników ESS (senność w ciągu dnia).

Dla LUR w dawce 80 mg wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść LUR w 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 akatyzy (LUR 80 mg) OR=5,09 (95% CI 1,09; 23,73), zmiany poziomu prolaktyny na wysoki (LUR 160 mg) OR= 3,72 (95% CI 1,67; 8,29), bezsenności (LUR 40 mg) OR= 2,88 (95% CI 1,00; 8,25) oraz zmiany objawów pozapiramidowych w ocenie BAS (dla 160 mg) OR=0,30 (95% CI 0,02; 0,58) oraz w ocenie SAS (dla obu dawek) OR=0,04 (95% CI 0,01; 0,07)/0,05 (95% CI 0,02; 0,08)

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

Porównanie bezpośrednie LUR vs KWE w 12 miesięcznym okresie obserwacji (PEARL 3 Ext) wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść LUR w zakresie jednego punktu końcowego: klinicznie istotnego wzrostu wagi (>7%) po 6 miesiącach, niższa o 58% szansa uzyskania tego pkt końcowego, OR=0,42 (95% CI 0,18; 0,96). 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 wyniku 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).

Metaanaliza sieciowa

Badania krótkoterminowe

Z porównania pośredniego wyniku, że profil bezpieczeństwa LUR względem KWE, OLA i ARY jest bardziej korzystny w zakresie:

- niższej szansy występowania wzrostu masy ciała, OR=0,21 (95% CI 0,04; 0,52)/ 0,1 (95% CI 0,04; 0,18)/ 0,29 (95% CI 0,05; 0,8)
- niższej szansy klinicznie istotnego (>7%) wzrostu masy ciała względem KWE i OLA OR=0,28 (95% CI 0,15; 0,43)/ 0,18 (95% CI 0,11; 0,26)
- zmiany masy ciała względem KWE i OLA SMD=0,52 (95% CI 0,15; 0,88)/ 0,6 (95% CI 0,27; 0,95)

Metaanaliza sieciowa wykazała także istotne statystycznie różnice na niekorzyść LUR w ocenie zmiany poziomu prolaktyny względem KWE i ARY, SMD=-0,33 (95% CI -0,66; -0,01)/ -0,36 (95% CI -0,73; -0,01) oraz częstości stosowania leków antycholinergicznych względem KWE i OLA OR=2,45 (95% CI 1,44; 3,84)/ 2,2 (95% CI 1,46; 3,15)

Badania długoterminowe

Metaanaliza sieciowa wykazała, że profil bezpieczeństwa LUR względem OLA i ARY jest bardziej korzystny w ocenie jednego punktu końcowego: zmiany BMI SMD=1,64 (95% CI 1,14; 2,16)/

1,07 (95% CI 0,54; 1,61). Natomiast profil bezpieczeństwa LUR jest mniej korzystny w ocenie zmiany QTc (względem ARY OR=-0,65 (95% CI -1,15; -0,14)) oraz w ocenie stosowania leków przeciwocholinergicznych (względem KWE OR=3,98 (95% CI 1,09; 10,47)).

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

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

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

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu lurazydonu. Najczęściej odnotowywane działania niepożądane to: zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Odnaleziono komunikat Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) dotyczący bezpieczeństwa odnoszący się do leku Latuda. FDA zaleca ostrożność w zaprzestawianiu 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).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Nie odnaleziono żadnych badań krótkoterminowych porównujących bezpośrednio lurazydonu 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. Ponadto nie zidentyfikowano badań umożliwiających bezpośrednie porównanie lurazydonu z aripiprazolem (długo- i krótkoterminowych) oraz badań długoterminowych porównujących lurazydon z olanzapiną;
- porównawcza analiza skuteczności lurazydonu z olanzapiną oraz kwetiapiną na podstawie badań PEARL 2, (Meltzer 2011) oraz PEARL 3 (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.
- Badanie PEARL 3 Ext. (Loebel 2013b) charakteryzowało się wieloma ograniczeniami, które wymieniono poniżej:
 - 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.
- w przedstawionej analizie brak jest danych dotyczących oceny jakości życia pacjentów;
- badania włączane do metaanalizy różniły się pod względem hipotezy zerowej: większość badań testowało hipotezę *superiority* natomiast badania PEARL 2 i PEARL 3 *non-inferiority*; 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);

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Ocena efektywności kosztowej refundacji preparatu Latuda (lurazydon, LUR) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią została przeprowadzana z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) w porównaniu do doustnej terapii olanzapiną (OLA), kwetiapiną (KWE) i aripiprazolem (ARY). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto 10 letni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono koszty leków antypsychotycznych, nawrotu, zmiany leczenia oraz koszty działań niepożądanych i pozostałe koszty opieki medycznej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Latuda we wnioskowanym wskazaniu jest z perspektywy NFZ droższe i skuteczniejsze względem rozpatrywanych komparatorów. Różnice w

[REDACTED] i wynosi odpowiednio [REDACTED] PLN/QALY z RSS i [REDACTED] PLN/QALY

bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS. Natomiast dla porównania z OLA ICUR wynosi [redacted] PLN/QALY z RSS i [redacted] PLN/QALY bez RSS [redacted].

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

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa (w odniesieniu do progu opłacalności aktualnego na dzień złożenia wniosku) wynosi:

- Perspektywa NFZ
 - Porównanie z ARY: [redacted] PLN
 - Porównanie z KWE: [redacted] PLN
 - Porównanie z OLA: [redacted] PLN
- Perspektywa wspólna
 - Porównanie z ARY: [redacted] PLN
 - Porównanie z KWE: [redacted] PLN
 - Porównanie z OLA: [redacted] PLN

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że 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 Gompertza 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 osiagających 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 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 lurazydonu, zwłaszcza w przypadku porównania z arypiprazolem.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że 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].

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- ograniczeniem przedstawionych analiz są wątpliwości związane z wyborem 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 niejednoznacznymi wynikami porównania

przeprowadzonego w AKL, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy konsekwencji kosztów LUR vs. ARY w ramach obliczeń własnych, jako analizy uzupełniającej.

- 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.
- 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.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- W przypadku wyznaczenia prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia w dalszych cyklach, wykorzystano wartość HR dla porównania aripiprazol 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. aripiprazol 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 (2015) jako źródło niepewności.
- wątpliwości budzi zasadność 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 analizie wnioskodawcy wskazano, że model zakłada 3-miesięczny okres trwania pozapiramidowych działań niepożądanych (zgodnie z modelami Rajagopalan 2016 i NICE 2014), podczas gdy koszty leczenia uwzględniają 4 tygodnie terapii. 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 miałoby największy wpływ na koszty związane z jego stosowaniem.
- 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 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.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono aktualizację wyników analizy ekonomicznej. 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.

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 wyższa o [] w przypadku porównania z ARY (wynosi []) oraz [] dla porównania LUR vs. KWE (wynosi []) względem zaproponowanej. Rozpatrując porównanie LUR vs. OLA, progowa CZN jest niższa od zaproponowanej o [] z perspektywy NFZ (wynosi [] PLN) i o [] z perspektywy wspólnej (wynosi [] PLN), przy czym w obydwu przypadkach dochodzi do zmiany poziomu odpłatności na 30%.

Wyniki aktualizacji nie wpływają na wnioski płynące z analizy wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów dla porównania LUR i ARY w horyzoncie 10-letnim, przeprowadzonej w oparciu o model dostarczony przez wnioskodawcę i uwzględniającej najistotniejsze kategorie kosztów.

Analiza wskazuje, 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.

Współczynnik kosztu- użyteczności (CUR)wyniósł:

- Dla LUR (z RSS/bez RSS): [redacted]/13 285 PLN/QALY z perspektywy NFZ i [redacted]/13 848 PLN/QALY z perspektywy wspólnej
- Dla ARY 13 120 PLN/QALY perspektywy NFZ 13 690 PLN/QALY perspektywy wspólnej

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 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 postaci o przedłużonym uwalnianiu), natomiast dla OLA: 5-20 mg.

Miesięczny koszt terapii (zakres min/max) wynosi:

- Z perspektywy NFZ
 - LUR (z RSS / bez RSS) - [redacted] PLN
 - ARY - 88,54 PLN - 265,62 PLN
 - KWE - 31,71 PLN - 169,11 PLN
 - OLA - 47,94 PLN - 191,75 PLN
- Z perspektywy wspólnej:
 - LUR (z RSS / bez RSS) - [redacted]
 - ARY - 91,58 PLN - 274,73 PLN
 - KWE - 35,43 PLN - 188,98 PLN
 - OLA - 50,36 PLN - 201,43 PLN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w 3 letnim horyzoncie czasowym. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków.

Liczebność populacji stosującej lek Latuda w wariancie podstawowym scenariusza istniejącego analizy wynosi [] (min - max []) 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.

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

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

Wariant minimalny - liczba pacjentów leczonych lurazydonem [] mniejsza niż w wariancie podstawowym (na podstawie oszacowanego współczynnika zmienności rynku doustnych leków przeciwpsychotycznych),

Wariant maksymalny - liczba pacjentów leczonych lurazydonem o [] 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. [] PLN w I roku, ok. [] PLN w II roku oraz ok. [] PLN w III roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. [] PLN, [] PLN, [] PLN. 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] PLN w I roku, ok. [redacted] PLN w II roku oraz ok. [redacted] PLN w III roku analizy. Wydatki z perspektywy wspólnej wzrastają odpowiednio o ok. [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN. 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.

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżety ma wpływ:

- 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, 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.
- Wnioskodawca zakłada 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 - klozapina 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 powyższym nie można wykluczyć możliwości zakwalifikowania lurazydonu do jednej z już istniejących grup limitowych.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono aktualizację wyników dla wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy. W obliczeniach własnych zaktualizowano także komunikat DGL, tj. wykorzystano dane z sierpnia 2018 r. zamiast danych z marca uwzględnionych przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami, wprowadzenie aktualnych danych kosztowych dla komparatorów powoduje spadek kosztów z perspektywy płatnika publicznego od [redacted] PLN 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] [redacted] bez względu na przyjęcie lub nie RSS.

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

W obliczeniach własnych rozpatrzono także wariant, w którym lurazydon po objęciu refundacją zostanie włączony do grupy limitowej arypiprazolu (178.7, Leki przeciwpsychotyczne - arypiprazol) – odpłatność ryczałt. Włączenie Latudy do wspólnej grupy limitowej spowoduje wzrost dopłaty pacjenta, który wynosic będzie w wariantcie z RSS [REDACTED] PLN i bez RSS [REDACTED] PLN .

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne kliniczne:

- Standardy 2015(Polska)
- World Federation of the Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2013
- Światowa Organizacja Zdrowia - WHO mhGAP 2015
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014
- British Association for Psychopharmacology (BAP) 2016
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrist RANZCP 2016

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacjerefundacyjne dwunastu instytucji:

- Institute for Rationale Pharmacotherapy - IRF (Dania),
- Lancashire Medicines Management Group - ELMMB (Anglia),
- The Committee to Evaluate Drugs, Ontario Ministry of Health and Long-term care - CED Ontario (Kanada) z 2016 r.,
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG (Walia),
- Gemeinsamer Bundesausschuss - GBA (Niemcy) z 2015 r.,
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC (Australia) z 2015 r. i 2014 r.,
- Greater Manchester Medicines Management Group - GMMG (Anglia),
- Haute Autorité de Santé - HAS (Francja),
- Scottish Medicines Consortium - SMC (Szkocja),
- Zorginstituut Nederland - ZN (Holandia),
- The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency - TLV (Szwecja) z 2014 r.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - 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.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Latuda (lurasidonum) jest finansowana w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Danii, Finlandii, Holandii, Norwegii, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz Włoszech. Nie jest refundowana w żadnym kraju o PKB per capita zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.09.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3493.2018.4.PB; PLR.4600.3494.2018.3.PB; PLR.4600.3495.2018.3.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Latuda (lurasidonum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie oceny leku Latuda (lurasidonum) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
2. Raport nr OT.4331.37.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Analiza weryfikacyjna