



IGNORANTIA NOCET

Trevicta<sup>®</sup> (palmitynian paliperydonu)  
w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię  
ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu  
podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 14.02.2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 14 lutego 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4330.3.2019.AKJ.2 z dnia 4 lutego 2019 r. Pierwotnie analiza została zakończona 19 grudnia 2018 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>14</b>
4.1. Skuteczność kliniczna .....	14
4.2. Profil bezpieczeństwa .....	16
<b>5. Technika analityczna.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Modelowanie.....</b>	<b>18</b>
6.1. Struktura modelu.....	18
6.2. Kliniczne dane wejściowe.....	20
6.3. Jakość życia w modelu Markowa .....	24
6.4. Horyzont czasowy w modelu .....	26
6.5. Dyskontowanie.....	27
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>28</b>
7.1. Koszt leków.....	29
7.1.1. Dawkowanie leków.....	29
7.1.2. Ceny leków .....	31
7.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	33

---

---

7.2. Koszty przepisania i podania leków.....	34
7.3. Koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej .....	34
<b>8. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Wyniki analizy .....</b>	<b>51</b>
9.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	51
9.2. Analiza CUR .....	54
9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	57
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>63</b>
<b>11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>88</b>
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>88</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	89
12.2. Walidacja konwergencji.....	91
12.3. Walidacja zewnętrzna .....	92
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>92</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>93</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>93</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>96</b>
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	96
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	96
16.1.2. Strategia wyszukiwania .....	97
16.1.3. Selekcja badań.....	97

---

---

16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	100
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	100
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	102
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	102
16.2.2. Strategia wyszukiwania .....	103
16.2.3. Selekcja badań.....	104
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	106
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	106
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	107
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	108
16.5. Dopasowanie wykładnicze do krzywej Kaplana-Meiera.....	111
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>113</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>117</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>118</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PP	palmitynian paliperydonu
PP1M	palmitynian paliperydonu podawany w schemacie co 1 miesiąc
PP3M	palmitynian paliperydonu podawany w schemacie co 3 miesiące
PSP	ang. <i>Personal and Social Performance Scale</i> – skala oceny funkcjonowania osobistego i społecznego
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce palmitynianu paliperydonu (Trevicta®), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na schizofrenię ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Schizofrenia uznawana jest za jedno z najcięższych zaburzeń psychicznych. W związku z mnogością objawów z nią związanych najbardziej prawidłowe jest posługiwanie się terminem „grupa schizofrenii”. Choroba ta charakteryzuje się występowaniem zniekształceń myślenia, percepcji, emocji, języka, poczucia samego siebie oraz zachowania. Dodatkowo ważnym i nieodłącznym elementem obrazu klinicznego schizofrenii są zaburzenia poznawcze. Objawem często towarzyszącym tej chorobie jest psychoza, przejawiająca się doświadczaniem halucynacji i urojeń.

Przebieg choroby ma często charakter przewlekły, z okresami poprawy i zaostrzeń, przy czym zaostrzenia choroby nie są wywoływane konkretnymi czynnikami wewnętrznymi czy zewnętrznymi. Skutkuje to brakiem poczucia pewności kontroli choroby w odbiorze chorego i jego otoczenia, natomiast negatywna społeczna opinia o schizofrenii przyczynia się do wyobcowania i stygmatyzacji chorych.

Wobec powyższego wnioskowana technologia stanowi niezwykle istotną opcję terapeutyczną dla chorych dotychczas stosujących paliperydon podawany raz na miesiąc (a więc zgodnie z polskimi kryteriami refundacyjnymi pacjenci, którzy m.in. uporczywie nie współpracują). Jej finansowanie ze środków publicznych może przyczynić się do poprawy komfortu i *compliance* chorych, w związku z koniecznością jego stosowania jedynie 4 razy do roku, a to powinno znaleźć odzwierciedlenie w zwiększeniu odsetka chorych stosujących się do zaleceń, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby z powodu nieprzyjmowania zaordynowanych leków, co przełoży się z kolei na mniejszą liczbę i częstotliwość hospitalizacji.






---

## **METODYKA**

W analizie uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie do wysokości limitu finansowania.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach co 3 miesiące porównano z komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. palmitynianem paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

Do oceny opłacalności stosowania palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów i konsekwencji. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto o rezultaty przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. o wyniki badania klinicznego *Savitz 2016* oraz dodatkowo o wyniki badania *Weiden 2017*, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej nad chorym.   
  
  
  




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

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

## WYNIKI

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wnioskowana technologia jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na schizofrenię, której dawkowanie przypada raz na 3 miesiące. [REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Trevicta® oraz fakt, iż obecnie w leczeniu schizofrenii brakuje produktu, który stosuje się jedynie 4 razy w roku, finansowanie wnioskowanej technologii z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

Finansowanie leku Trevicta® w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc w ramach *Wykazu leków refundowanych*, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu schizofrenii. Ponadto, finansowanie palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące wpłynie na poprawę zależnej od zdrowia jakości życia chorych, przyczyni się do poprawy komfortu chorych w związku z koniecznością jego stosowania jedynie 4 razy do roku, a to znajduje odzwierciedlenie w

---

zwiększeniu odsetka chorych stosujących się do zaleceń, a tym samym powinno zmniejszyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby z powodu nieprzyjmowania zaordynowanych leków. Finansowanie PP3M może przyczynić się zatem również do zmniejszenia obciążenia opiekunów i zwiększenia dostępu do leczenia dla chorych na obszarach wiejskich i odległych.

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce palmitynianu paliperidonu (Trevicta®), podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące, stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy na schizofrenię  $\geq 18$ . r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc.

Interwencja:

- ⊕ palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 3 miesiące (PP3M).

Komparator:

- ⊕ palmitynian paliperidonu podawany we wstrzyknięciach domięśniowych co 1 miesiąc (PP1M).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊙ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc [Analiza kliniczna] oraz *danych dostarczonych przez Zamawiającego*.

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

---

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu Markowa dostarczonym przez Wnioskodawcę, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla PP3M względem PP1M stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej, danych dostarczonych przez Zamawiającego* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

## 3. Perspektywa

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

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

## 4. Ocena wyników zdrowotnych

### 4.1. Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* wnioskować można o porównywalnej skuteczności PP3M vs PP1M. W badaniu *Savitz 2016* odsetek chorych bez nawrotu choroby na końcu 48-tygodniowego podwójnie zaślepionego etapu badania wynosił 91,2% chorych w grupie PP3M oraz 90,0% chorych w grupie PP1M (analiza dla populacji *per protocol*). Różnica

---

między badanymi grupami wyniosła 1,2% (95% CI: -2,7%; 5,1%), spełniając warunek non-inferiority, co oznacza, że PP3M był nie mniej skuteczny od PP1M. Ponadto w przypadku analizy dla populacji *per protocol* w obu grupach odnotowano podobny odsetek chorych z nawrotem choroby, tj. 8,1% w grupie PP3M i 9,2% w grupie PP1M.

U większości chorych w grupie PP3M i PP1M odnotowano 6-miesięczną remisję objawową według skali PANSS. Odsetek ten wynosił odpowiednio 58,4% i 59,2%, natomiast różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W obu analizowanych grupach odnotowano również poprawę wyniku w skali PANSS, zmodyfikowanej skali PANSS, skali CGI-S oraz PSP względem wartości początkowych. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Zmiany wyniku ogółem w skali PANSS odnotowano u podobnego odsetka chorych z grup PP3M i PP1M.

Analiza post-hoc częstości występowania odpowiedzi w skali PSP wykazała, że u wysokiego odsetka chorych w obu grupach odnotowano umiarkowaną i dobrą odpowiedź, tj. odpowiednio z zakresu >30 do ≤70 punktów oraz >70 punktów.

Zapobieganie lub opóźnianie nawrotu choroby stanowi główny cel w leczeniu chorych na schizofrenię. W związku z powyższym, w ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono również uzupełniającą analizę dotyczącą występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP u dorosłych chorych na schizofrenię na podstawie danych z publikacji *Weiden 2017*.

W publikacji tej analizowano dane dla 3 postaci PP (postać doustna o przedłużonym uwalnianiu, PP1M i PP3M<sup>1</sup>) dotyczące występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP (stosowanego w badaniach w ramach fazy podwójnie zaślepionej). Wyniki w publikacji przedstawiono w ramach analizy *post-hoc* na podstawie danych z 3 podobnie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych PLC, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych.

Czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP stanowił w publikacji *Weiden 2017* pierwszorzędowy punkt końcowy.

Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej w badaniu *Weiden 2017*, czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych, którzy przerwali

---

<sup>1</sup> Ze względu na kryteria włączenia, w raporcie uwzględniono dane tylko dla PP3M i PP1M

stosowanie PP3M niż w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła odpowiednio 395 i 172 dni;  $p < 0,0001$ ). Oznacza to, że chorzy na schizofrenię którzy przerwali stosowanie PP3M dłużej pozostali stabilni niż chorzy, którzy przerwali stosowanie PP1M.

Zgodnie z wartością HR dla oceny ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, ryzyko to było istotnie statystycznie niższe (o 52%) w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP3M niż u chorych, którzy przerwali stosowanie PP1M (HR=0,48;  $p < 0,001$ ).

**Analiza skuteczności PP3M względem PP1M wykazała porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa badanej interwencji. Co więcej uzupełniające dane na temat skuteczności leku jednoznacznie wskazują na korzyści ze stosowania produktu leczniczego Trevicta®.**

## 4.2. Profil bezpieczeństwa

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej* wnioskować można o porównywalnym profilu bezpieczeństwa między badaną interwencją a komparatorem (PP3M vs PP1M).

W czasie badania *Savitz 2016* zgony odnotowano u 0,2% chorych z grupy badanej oraz 0,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia możliwe związane z badanym lekiem ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach, odpowiednio u 41,7% chorych z grupy PP3M oraz 40,8% chorych z grupy PP1M

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku ogółem odnotowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W badaniu nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z wydłużeniem odstępu QT, z częstoskurczem lub niedociśnieniem ortostatycznym, z prolaktyną, ze zwiększeniem masy ciała oraz ze stanem w miejscu wstrzyknięcia.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano ogółem u ok. 68% chorych z grupy PP3M oraz ok. 66% chorych z grupy PP1M. Różnica między grupami nie była istotna



---

statystycznie. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w obu grupach były: zwiększenie masy ciała, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, lęk i ból głowy.

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny częstości występowania objawów pozapiramidowych ocenianych za pomocą skali BARS. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji.

## 5. Technika analityczna

Z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

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

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

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

---

---

wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

## 6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania PP3M vs PP1M w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę.

### 6.1. Struktura modelu

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

Model kohortowy Markowa z cyklami miesięcznymi obejmuje kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności z badań klinicznych. Wykonany został w dożywotnym horyzoncie czasowym. Populacja docelowa składa się z dorosłych chorych ze schizofrenią ustabilizowanych na PP1M, kwalifikujących się do leczenia PP1M lub PP3M. Wyściowa charakterystyka populacji jest zgodna z badaniem *Savitz 2016* (wiek początkowy około 39 lat, odsetek mężczyzn 53%). Oceniono, że skumulowany odsetek chorych w stanie zgon bliski jest 100% dla długości projekcji bliskiej 600 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 600 cyklom, co przekłada się na 50-letni horyzont czasowy.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

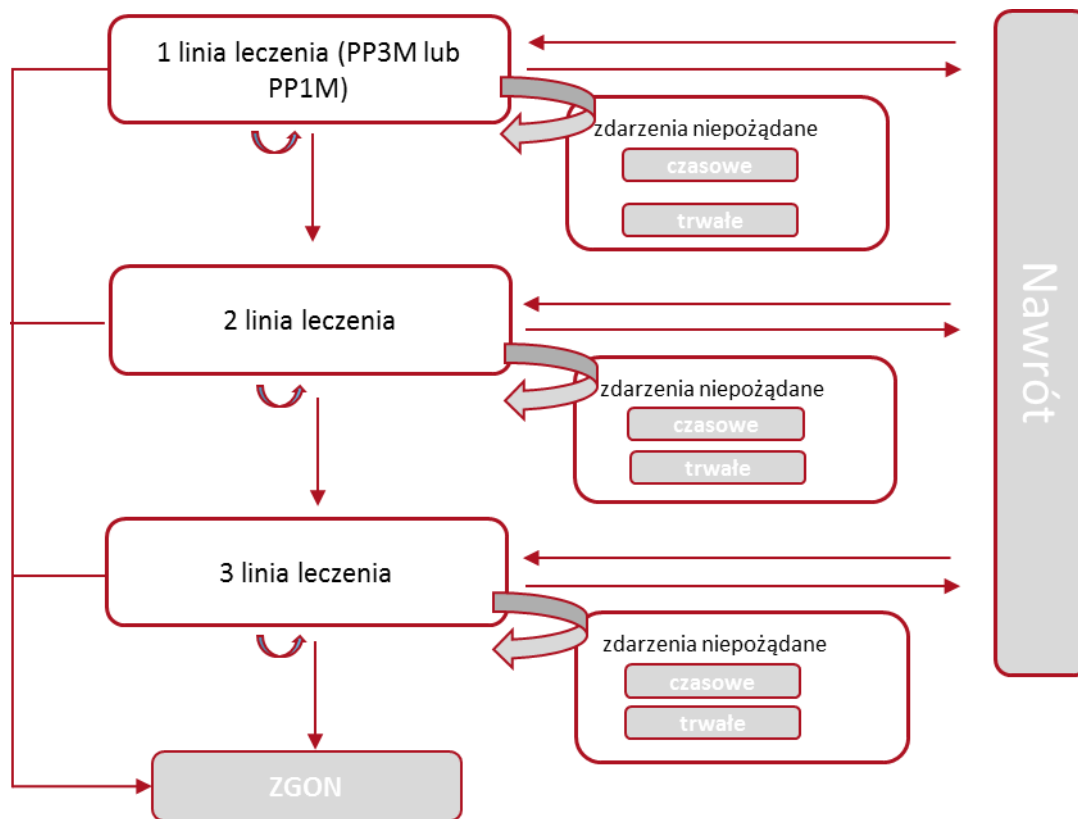
W modelu uwzględniono następujące stany:

1. pierwsza linia leczenia (PP1M lub PP3M),
2. druga linia leczenia,
3. trzecia linia leczenia
4. zgon (ZGON).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

---

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Model obejmuje leczenie pierwszego rzutu za pomocą PP3M lub PP1M, leczenie w drugiej linii (PP1M lub brak farmakoterapii) oraz leczenie w trzeciej linii (stosowanie klozapiny). Chorzy w modelu mogli pozostawać w stabilnym stanie zdrowia, doświadczać nawrotów, działań niepożądanych (czasowych lub trwałych) lub umrzeć. W przypadku leczenia pierwszego rzutu zaprzestanie leczenia było możliwe co miesiąc u chorych stosujących PP1M oraz co trzy miesiące u chorych stosujących PP3M (zaprzestanie leczenia zbiegałoby się zatem z momentem kolejnego wstrzyknięcia leku PP3M lub PP1M, gdyby chory nie przerwał leczenia). Przerwanie przez chorego leczenia mogło być związane z nawrotem (ale niekoniecznie). Odstawienie leczenia zawsze pociągało za sobą przejście do kolejnej linii leczenia (poza ostatnią uwzględnioną w modelu trzecią linią leczenia, w której chory stosował klozapinę do wystąpienia zgonu).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. 1, 2 oraz 3 linii leczenia.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale (Rozdział 6.3).

## 6.2. Kliniczne dane wejściowe

Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w niniejszej analizie uwzględniono następujące parametry kliniczne, których wartości uzależniono od rodzaju przyjmowanej terapii:

- ⊗ ryzyko nawrotu choroby;
- ⊗ odsetek chorych wymagających hospitalizacji z powodu nawrotu choroby (jednakowy dla wszystkich typów terapii);
- ⊗ odsetek chorych z działaniami niepożądanymi: objawami pozapiramidowymi, działaniami niepożądanymi związanymi z prolaktyną, nadmiernym przyrostem masy ciała oraz cukrzycą;
- ⊗ ryzyko dyskontynuacji leczenia (nierozważane w przypadku ostatniej linii leczenia – klozapiną);
- ⊗ ryzyko dyskontynuacji po nawrocie choroby, tj. przejścia do kolejnej linii leczenia po nawrocie choroby (nierozważane w przypadku ostatniej linii leczenia – klozapiną).

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* nie dowiedziono statystycznie istotnej różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapiami PP3M oraz PP1M, założono, że wymienione wyżej parametry kliniczne w przypadku leczenia PP3M i PP1M przyjmą te same wartości. Wartości wymienionych wyżej parametrów (poza ryzykiem dyskontynuacji po nawrocie choroby) w przypadku terapii PP3M, PP1M oraz braku aktywnego leczenia zostały oszacowane na podstawie wyników badań włączonych do *Analizy klinicznej*, a następnie przekonwertowane na wartości użyteczne z punktu widzenia długości cyklu w modelu i dostarczone wraz z modelem od Zamawiającego [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Przyjęte wartości parametrów klinicznych wraz z uzasadnieniem ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 14. – w sekcji „Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)”).

W ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono wyniki analizy uzupełniającej opartej o dane z publikacji *Weiden 2017* i dotyczącej występowania nawrotu choroby po przerwaniu terapii palimitynianem paliperidonu. Zgodnie z wynikami opisanymi w badaniu *Weiden 2017* czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych

zaprzeszających terapii PP3M niż w przypadku chorych, którzy przerwali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie (mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła odpowiednio 395 i 172 dni). Oznacza to, że chorzy przerywający terapię PP3M dłużej pozostawali w stabilnym stanie niż chorzy przerywający leczenie z wykorzystaniem PP1M. Zgodnie z oszacowaną wartością HR ryzyko wystąpienia nawrotu choroby było istotnie statystycznie niższe (o 52%) w przypadku chorych, którzy zaprzestali stosowania PP3M niż u chorych, którzy przerwali leczenie PP1M (HR=0,48).

Należy także zauważyć, że zgodnie ze strukturą modelu otrzymanego od Zamawiającego chorzy zaprzestający leczenia pierwszego rzutu (PP3M lub PP1M) trafiają na II linię leczenia, w ramach której poddają się terapii z wykorzystaniem PP1M lub nie stosują farmakoterapii (w dalszej części brak farmakoterapii opisywano także jako brak leczenia). W analizie podstawowej założono, że odsetek chorych przechodzących na terapię PP1M po I linii leczenia wynosi 50%, co jednocześnie oznacza, że 50% nie poddaje się farmakoterapii [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Biorąc pod uwagę wyniki badania *Weiden 2017* oraz strukturę modelu, założono, że wśród chorych niestosujących farmakoterapii w II linii ryzyko nawrotu jest różne w zależności od typu terapii w leczeniu pierwszego rzutu (PP3M lub PP1M), a ryzyko to obliczono na podstawie danych z publikacji *Weiden 2017*.

W celu oszacowania ryzyka nawrotu po zaprzestaniu terapii PP wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera z publikacji *Weiden 2017*, przedstawiające funkcje przeżycia bez nawrotu choroby zależne od czasu po przerwaniu leczenia z wykorzystaniem PP3M lub PP1M. Dane z krzywych odczytano za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1* i poddano obróbce statystycznej w programie MS Excel 2016. Na podstawie odczytanych danych oszacowano parametry funkcji wykładniczych najlepiej dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera, następującej postaci:

$$S_t = e^{-\lambda t},$$

gdzie  $\lambda$  wyznacza stałe i niezależne od czasu ryzyko wystąpienia zdarzenia (nawrotu), zaś  $t$  to czas od przerwania leczenia PP (liczony w dniach).

W oszacowaniach uwzględniono krzywe z obcięzonymi „ogonami”, które obejmują okres, gdy w badaniu pozostawało mniej niż 5% początkowej populacji chorych (cenzura danych najmniej wiarygodnych). W przypadku obu krzywych Kaplana-Meiera (zarówno dla PP3M, jak i PP1M) ocenzurowanie nastąpiło od 300. dnia od rozpoczęcia obserwacji. Parametry rozkładów

zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania funkcji do krzywych za pomocą minimalizacji pierwiastka błędu średniokwadratowego. Parametry funkcji wraz z minimalizowanymi wartościami pierwiastka błędu średniokwadratowego dla poszczególnych rozkładów oszacowano przy pomocy pakietu *Solver* programu MS Excel 2016 i przedstawiono w poniższej tabeli, zaś krzywe Kaplana-Meiera wraz z dopasowanymi rozkładami wykładniczymi przedstawiono w załączniku w rozdziale 16.5.

**Tabela 1.**  
**Parametry funkcji wykładniczych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera wraz z oszacowaniami błędu dopasowania**

Krzywa	Parametr funkcji (ryzyko nawrotu w skali dnia)	Pierwiastek błędu średniokwadratowego
PP3M	0,0019	0,0230
PP1M	0,0041	0,0238

Biorąc pod uwagę równą długość ocenzonego krzywych Kaplana-Meiera (299 dni) oraz fakt, że mniejszą wartość błędu uzyskano dla dopasowania do krzywej PP3M, w analizie podstawowej uwzględniono wykładniczą funkcję przeżycia do nawrotu po zaprzestaniu leczenia PP3M jako wyjściową do dalszych oszacowań w ramach analizy. W związku z tym założono, że po zaprzestaniu terapii PP3M dobowe ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia wynosi 0,0019.

Na podstawie oszacowanych wartości wykładniczej funkcji przeżycia do nawrotu po zaprzestaniu leczenia PP3M oraz wartości HR z publikacji *Weiden 2017* (HR=0,48) obliczono dobowe ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia po zaprzestaniu terapii PP1M, zgodnie ze wzorem:

$$\lambda_{PP1M} = 1 - \exp(\ln S_{t;PP3M} - \ln S_{t-1;PP3M})^{\frac{1}{HR}},$$

gdzie  $S_{t;PP3M}$  to wartość funkcji wykładniczej dopasowanej do krzywej PP3M w dowolnym dniu  $t$  po zaprzestaniu terapii PP3M, zaś  $S_{t-1;PP3M}$  to wartość tej funkcji oszacowana dla dnia poprzedzającego dzień  $t$ . Biorąc pod uwagę właściwości funkcji wykładniczej, ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia po zaprzestaniu terapii PP1M jest stałe, niezależnie od wybranego dnia  $t$  i wynosi 0,0040.

Dobowe ryzyko nawrotu zostało przeliczone na ryzyko roczne (uwzględniane w ramach parametrów wsadowych modelu wykorzystywanego w niniejszej analizie) zgodnie ze wzorem:

$$\lambda_r = 1 - \exp(-\lambda_d * 365),$$

gdzie  $\lambda_r$  to roczne ryzyko, a  $\lambda_d$  to dobowe ryzyko nawrotu choroby.

W analizie wrażliwości testowano alternatywny scenariusz, w ramach którego uwzględniono wykładniczą funkcję przeżycia do nawrotu po zaprzestaniu leczenia PP1M jako wyjściową do dalszych oszacowań w ramach analizy. W tym celu przeprowadzono analogiczne obliczenia jak opisane w powyższych akapitach, przy czym w pierwszej kolejności w obliczeniach uwzględniono ryzyko nawrotu obliczone dla PP1M (z Tabela 1.), a następnie oszacowano dobowe ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia po zaprzestaniu terapii PP3M, zgodnie ze wzorem:

$$\lambda_{PP3M} = 1 - \exp(\ln S_{t;PP1M} - \ln S_{t-1;PP1M})^{HR}.$$

Na podstawie oszacowanych wartości dobowego ryzyka nawrotu obliczono ryzyko roczne, uwzględniane w ramach parametrów wsadowych modelu. Wartości wykorzystywane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Roczne ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia po zaprzestaniu terapii PP**

Terapia w I linii	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
PP3M	0,502	0,509
PP1M	0,765	0,774

## ZGON

W ramach oszacowań ryzyka zgonu chorego w populacji docelowej posłużono się 2 typami danych: *Tablicami trwania życia GUS* oraz danymi określającymi zwiększone ryzyko zgonu chorych na schizofrenię w stosunku do populacji generalnej (publikacje *Hoang 2011* i *Saha 2007*). Z *Tablic trwania życia GUS* wykorzystano roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w poszczególnych rocznych przedziałach wiekowych. Z wymienionych wyżej publikacji uwzględniono natomiast dane dotyczące współczynnika śmiertelności w stabilnej postaci schizofrenii w porównaniu do populacji generalnej (*Saha 2007*) oraz

współczynnika śmiertelności przy nawrocie w schizofrenii w stosunku do populacji generalnej (Hoang 2011) – uwzględnione wartości wraz z wariantami testowanymi w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 14.).

Na podstawie wyżej wymienionych danych oszacowano miesięczne prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych rocznych przedziałach wiekowych chorych z populacji docelowej zgodnie z formułami:

$$ps_t = 1 - \exp\left(\frac{1}{12} * \ln(1 - p_t) * wśs\right),$$

$$pn_t = 1 - \exp\left(\frac{1}{12} * \ln(1 - p_t) * wśn\right),$$

gdzie:

- ⊗  $ps_t$  – miesięczne prawdopodobieństwo zgonu chorego w wieku  $t$  lat w stabilnej postaci choroby;
- ⊗  $pn_t$  – miesięczne prawdopodobieństwo zgonu chorego w wieku  $t$  lat w przypadku nawrotu choroby;
- ⊗  $p_t$  – roczne prawdopodobieństwo zgonu chorego w wieku  $t$  lat w populacji generalnej;
- ⊗  $wśs$  – wartość współczynnika śmiertelności w stabilnej postaci schizofrenii w porównaniu do populacji generalnej;
- ⊗  $wśn$  – wartość współczynnika śmiertelności przy nawrocie w schizofrenii w porównaniu do populacji generalnej.

Powyższe prawdopodobieństwa zostały oszacowane oddzielnie dla populacji kobiet i mężczyzn, a następnie wykorzystane w oszacowaniach modelu.

### 6.3. Jakość życia w modelu Markowa

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

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny



---

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

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono publikacje, w których użyteczności wyznaczano metodą TTO.

W publikacjach uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia, którego rezultaty przedstawiono w rozdziale 16.1., odnaleziono oszacowania użyteczności dla stanów zdrowotnych i interwencji uwzględnionych w modelu będącym częścią niniejszej analizy ekonomicznej.

W analizie użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań: *Osborne 2012* i *Briggs 2008*.

W publikacji *Briggs 2008* przedstawiono wyniki badania użyteczności chorych ze stabilną schizofrenią w 2 populacjach. Biorąc pod uwagę strukturę modelu otrzymanego od Zamawiającego, użyteczność ta stanowi wartość bazową dla oszacowań poszczególnych użyteczności rozpatrywanych w ramach modelu, a jednocześnie wyznacza jakość życia chorych ze stabilną schizofrenią poddanych terapii PP1M. Średnia wartość oszacowana dla jednej z populacji została uwzględniona w analizie podstawowej (0,865), a druga w analizie wrażliwości (0,919), a opis tychże populacji przedstawiono w rozdziale 16.1.5. (Tabela 39.).

W publikacji *Osborne 2012* przedstawiono wyniki badania użyteczności chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji. W ramach badania porównano użyteczność chorych przyjmujących dawkę leku co 3 miesiące vs co 2 tygodnie, co 3 miesiące vs co 4 tygodnie, co 4 tygodnie vs co 2 tygodnie, a różnice pomiędzy tymi użytecznościami przedstawiono w rozdziale 16.1.5. (Tabela 39.). Różnica w użyteczności pomiędzy dawkowaniem co 3 miesiące vs co 4 tygodnie zsumowana z użytecznością chorych ze stabilną schizofrenią poddanych terapii PP1M została przyjęta w analizie jako użyteczność chorych ze stabilną schizofrenią poddanych

---

---

terapii PP3M. Pozostałe różnice w użyteczności z publikacji *Osborne 2012* zostały również wykorzystane do oszacowania użyteczności chorych ze stabilną schizofrenią poddanych leczeniu kłozapiną oraz niepoddanych aktywnej terapii, zgodnie z założeniami modelu otrzymanego od Zamawiającego.

W publikacji *Briggs 2008* przedstawiono także oszacowania obniżek użyteczności chorych na schizofrenię wynikających z wystąpienia nawrotu oraz poszczególnych działań niepożądanych i wartości te zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, uwzględniono obniżki użyteczności dla 4 działań niepożądanych, tj. objawów pozapiramidowych, działań niepożądanych związanych z prolaktyną, nadmiernego przyrostu masy ciała oraz cukrzycy, a wartości te przedstawiono w rozdziale 16.1.5. (Tabela 39.).

Wartości użyteczności (bądź obniżek użyteczności) w poszczególnych stanach zdrowotnych oraz dla poszczególnych typów terapii, uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości (oraz analizie scenariuszy) przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 14. i Tabela 15.).

## 6.4. Horyzont czasowy w modelu

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

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wiek początkowy przyjęty w modelu (39. rok życia) oraz zwiększoną śmiertelność chorych na schizofrenię w stosunku do populacji generalnej, jest jednoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywotniego. Ponadto horyzont 50-letni jest maksymalnym, jaki można wybrać w ramach ustawień modelu otrzymanego od Zamawiającego i który został zdefiniowany właśnie jako horyzont dożywotni. Stosowanie terapii wymagającej mniejszej częstotliwości przyjmowania leków przeciwpsychotycznych wpływa na zwiększenie odsetka chorych stosujących się do zaleceń lekarskich oraz poprawę jakości życia chorego, co przekłada się na różnice

---

---

w rezultatach modelowania pomiędzy interwencjami. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala w takim przypadku w sposób właściwy uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne, które ujawniają się przez całe życie chorego.

Analiza nie obejmuje wariantu dla horyzontu krótszego niż dożywotni. Wnioskodawca nie odnalazł żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii w trakcie całego leczenia, które w przypadku schizofrenii powinno trwać do końca życia.

## 6.5. Dyskontowanie

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

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

---

## 7. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 3.) wyszczególniono koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 3.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii na podstawie wyników <i>Analizy klinicznej</i> wnioskować można o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych [ChPL Trevicta®, ChPL

Xeplion®, ChPL Klozapol®] oraz danych z modelu globalnego dostarczonych przez Zamawiającego.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień oraz opieka ambulatoryjna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna].

## 7.1. Koszt leków

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

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### PP3M

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Trevicta®* określono, że rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Trevicta® należy zastąpić nim następną zaplanowaną dawkę palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc (+/- 7 dni). Dawka produktu leczniczego Trevicta® powinna być 3,5 razy większa od wcześniejszej dawki palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 1 miesiąc. Dawki produktu leczniczego Trevicta® dla ustabilizowanych klinicznie chorych leczonych palmitynianem paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc przedstawiono w tabeli poniżej. Dawki te były również stosowane u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

**Tabela 4.**  
**Dawki dla PP3M oraz PP1M**

Ostatnia dawka PP1M	Inicjująca dawka PP3M (Trevicta®)
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

\*podano prezentacje PP1M, które są obecnie refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*

Zalecana, podawana co miesiąc dawka podtrzymująca PP1M (Xeplion®) wynosi 75 mg. Niemniej jednak u niektórych chorych korzystne jest stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanych zakresie od 25 mg do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. W związku z powyższym ważne było określenie struktury poszczególnych dawek wnioskowanej interwencji oraz komparatora. Strukturę stosowania dawek PP3M wyznaczono przy założeniu zastępowania dawek równoważnych PP1M. Na podstawie Analizy weryfikacyjnej Xeplion® 7,8% chorych otrzymuje dawkę podtrzymującą 150 mg, 46,8% - dawkę 100 mg, 31,1% - 75 mg, 14,3% - 50 mg co miesiąc. Na podstawie *Wykazu Leków refundowanych* obecnie dawka Xeplion® 50 mg nie jest refundowana, w związku z tym uwzględniono, iż chorzy Ci stosują dawkę 75 mg. W poniższej tabeli przedstawiono strukturę uwzględnionych dawek dla PP3M oraz PP1M.

**Tabela 5.**  
**Udział poszczególnych dawek PP3M oraz PP1M**

Ostatnia dawka PP1M	Inicjująca dawka PP3M (Trevicta®)	Udział poszczególnych dawek
75 mg	263 mg	45,4%
100 mg	350 mg	46,8%
150 mg	525 mg	7,8%

Wobec powyższego analizę przeprowadzono dla średniej ważonej dawki leku Trevicta® równej 324,15 mg (odpowiadającej średniej ważonej dawce Xeplionu® równej 92,55 mg).

### PP1M

Dawkowanie dla komparatora przedstawiono w Tabeli 4. W związku z tym, iż w analizie podstawowej przyjęto średnią ważoną dawkę dla wnioskowanej interwencji (PP3M) równą 324,15 mg, dla komparatora (PP1M) uwzględniono odpowiadającą średnią ważoną dawkę równą 92,55 mg.

### Klozapina

W modelu od Zamawiającego w ostatniej 3 linii leczenia uwzględniono stosowanie klozapiny. W związku z tym na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Klozapol®, uwzględniono stosowanie docelowej dawki substancji równej 300 mg na dobę [ChPL Klozapol®].

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 6.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Jednorazowa dawka leku (średnia dawka ważona) (mg)	Częstotliwość dawkowania w roku
PP3M	324,15	4
PP1M	92,55	12
Klozapina	300	365

### 7.1.2. Ceny leków

#### PP3M

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 7.).

**PP1M**

Komparator jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w ramach grupy limitowej 178.6, *Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon i paliperidon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie do limitu. Wyznaczone na tej podstawie poszczególne ceny leku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7.). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Klozapina**

Klozapina uwzględniona w 3 linii leczenia jest obecnie finansowana w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Wyznaczone na tej podstawie poszczególne ceny leku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7.).

**ZESTAWIENIE TABELARYCZNE**



**Tabela 7.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**

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

W analizie uwzględniono średni koszt za miligram substancji ważony udziałami w rynku poszczególnych prezentacji leków (udziały określono na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do września 2018 roku [Dane refundacyjne NFZ] w przypadku klozapiny, zaś na podstawie AWA Xeplion® w przypadku PP3M i PP1M).

### 7.1.3. Zestawienie kosztów leków



Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)**

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 7.2. Koszty przepisania i podania leków

Koszt podania wnioskowanej technologii oraz komparatora rozliczono uwzględniając świadczenie „porada lekarska terapeutyczna” z zakresu „świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych” na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień]. Średnią wycenę punktu, uwzględnioną w oszacowaniu kosztów podania, oszacowano jako średnią arytmetyczną z czterech losowo wybranych świadczeniodawców, z czterech różnych województw [Informator o umowach NFZ]. W analizie wrażliwości przetestowano koszt podania przy uwzględnieniu minimalnej i maksymalnej wyceny punktu. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych uwzględniono częstość stosowania dla wnioskowanej interwencji raz na 3 miesiące oraz dla komparatora raz na miesiąc. W tabelach poniżej zestawiono wycenę świadczeń, na podstawie których oszacowano koszty podania dla wnioskowanej technologii oraz dla komparatora.

**Tabela 9.**  
**Koszty porady lekarskiej terapeutycznej (PLN)**

Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa	Średnia cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
-------------------------	-----------------	---------------------------------	---------------	---------------------------	-------------------------

świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych	5.15.12.0000257	porada lekarska terapeutyczna	6,55	8,73	57,18
--	-----------------	-------------------------------	------	------	-------

**Tabela 10.**  
**Koszty podania (PLN)**

Technologia medyczna	Częstość podania w roku	Koszt jednorazowy świadczenia (PLN)	Koszt roczny (PLN)
PP3M	4	57,18	228,73
PP1M	12	57,18	686,18

### 7.3. Koszty hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej

W analizie oszacowano koszty administracji chorego w stanie: stabilnej choroby, nawrotu z hospitalizacją oraz nawrotu bez hospitalizacji. Koszty administracji wyznaczono jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji chorego, wizyt ambulatoryjnych u lekarza specjalisty, wizyt w poradni zdrowia psychicznego, wizyt w ramach opieki domowej, sesji terapii społecznej/grupowej. Jako wagi dla poszczególnych kategorii kosztów uwzględniono częstość ich trwania/występowania na podstawie danych wejściowych do modelu globalnego dostarczonych wraz z modelem przez Zamawiającego [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. Koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń uwzględniono na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]. Średnią wycenę punktów, uwzględnioną w oszacowaniu poszczególnych kosztów, oszacowano jako średnią arytmetyczną z czterech losowo wybranych świadczeniodawców, z czterech różnych województw [Informator o umowach NFZ]. W analizie wrażliwości przetestowano koszty poszczególnych świadczeń przy uwzględnieniu minimalnej i maksymalnej wyceny punktu. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione koszty jednostkowe poszczególnych świadczeń.

**Tabela 11.**  
**Koszty świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji (PLN)**

Kategoria	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
Hospitalizacja (osobdzień)	osobdzień w oddziale psychiatrycznym	15,60	11,54	180,06	Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień]

Kategoria	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło
Wizyta u lekarza/specjalisty	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1	33,00	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]
Wizyta w poradni zdrowia psychicznego	świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych - uwzględniono średnią z porad*	7,65*	8,73	66,75	Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień]
Wizyta w ramach opieki domowej	wizyta / porada domowa/ środowiskowa	15,60	8,73	136,19	Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień]
Sesja terapii społecznej/grupowej	sesja psychoterapii grupowej (uczestnik)	3,28	8,73	28,63	Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ [Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień]

\*uwzględniono średnią z porad: porady lekarskiej diagnostycznej, porady lekarskiej terapeutycznej, porady kontrolnej, porady psychologiczno-diagnostycznej oraz porady psychologicznej

Uwzględnione częstości realizacji poszczególnych świadczeń oraz ich koszty jednostkowe przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty stabilnej choroby dotyczą jednego miesiąca, natomiast koszty nawrotu z hospitalizacją i bez hospitalizacji to koszty jednorazowe.

**Tabela 12.**  
**Koszty administracji oraz ich częstość trwania/występowania (PLN)**

Średnie ważone koszty administracji uwzględnione w poszczególnych stanach zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Koszty administracji w stanie stabilnej choroby oraz w stanie nawrót z hospitalizacją i bez hospitalizacji (PLN)**

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

## 8. Założenia i dane wejściowe

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



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	-	■	■	[REDACTED]





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



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

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

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

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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



---

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 15.**  
**Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości**

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

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla porównywanych technologii medycznych, koszty różniące związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu oraz wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), a także progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii przedstawiono w poniższych tabelach.

[Redacted table content]

**Tabela 16.**  
Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego

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

**Tabela 17.**  
Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego

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





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

**Tabela 21.**

**Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa wspólna [Redacted]**

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

## 9.2. Analiza CUR

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu. Zgodnie więc z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla obu schematów. Analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej nie jest wyższy od współczynnika CUR komparatora.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.







---

### 9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyników zdrowotnych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

---









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

---

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, analizy scenariuszy oraz analizy progowych cen zbytu netto (CZN) przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności zebrano w poniższych tabelach.

---









Lp	Nazwa leku	Cena		Wzrost		Ciężar ciała		Czas trwania	Leczenie	Wzrost	Ciężar ciała	Czas trwania
		z 1 stycznia 2017 r.	z 1 stycznia 2018 r.	z 1 stycznia 2017 r.	z 1 stycznia 2018 r.	z 1 stycznia 2017 r.	z 1 stycznia 2018 r.					
1	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
2	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
3	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
4	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
5	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
6	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
7	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
8	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
9	Trevicta <sup>®</sup>	1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy
		1000 zł	1000 zł	170 cm	170 cm	70 kg	70 kg	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy	12 miesięcy



**Tabela 30.**

**Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego**

Parametr	Wartość bazowa	Zmiana wartości		Wpływ na koszt		Wpływ na przychód		Wpływ na całkowity koszt	Wpływ na przychód	Wpływ na całkowity koszt	Wpływ na przychód
		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek				
Wzrost kosztów	100	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
Wzrost przychodów	100	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
Zmiana ceny	100	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
		-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
Zmiana liczby pacjentów	100	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
		-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
Zmiana kosztów jednostkowych	100	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
		-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
Zmiana przychodów jednostkowych	100	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-
		-	+	-	+	-	-	+	-	+	-
Zmiana kosztów całkowitych	100	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-
		-	+	-	-	+	+	-	+	-	-













Tabela 31.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość bazowa	Zmiana		Wpływ na koszt		Wpływ na przychód		Wpływ na całkowity koszt	Wpływ na przychód	Wpływ na całkowity koszt	Wpływ na przychód
		Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek				
Wzrost kosztów	1000	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost przychodów	1000	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost kosztów	1000	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost przychodów	1000	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost kosztów	1000	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost przychodów	1000	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Wzrost kosztów	1000	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost przychodów	1000	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+









**Tabela 32.**

**Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna**

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Cena		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Cena
		Min	Max	Min	Max	Min	Max				
160	70	18	65	100	150	100	150	160	70	18	65
165	75	18	65	100	150	100	150	165	75	18	65
170	80	18	65	100	150	100	150	170	80	18	65
175	85	18	65	100	150	100	150	175	85	18	65
180	90	18	65	100	150	100	150	180	90	18	65
185	95	18	65	100	150	100	150	185	95	18	65
190	100	18	65	100	150	100	150	190	100	18	65













Lp. porządkowa	Nazwa pacjenta	Wiek		Płeć		Wzrost		Ciężar ciała	Ciężar ciała (kg)	Ciężar ciała (kg)	Ciężar ciała (kg)
		Wzrost (cm)	Wzrost (cm)	Płeć	Płeć	Wzrost (cm)	Wzrost (cm)				
1	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
		25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
2	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
		25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
3	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
4	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
		25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
5	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
		25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
6	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
		25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
7	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75
8	[REDACTED]	25	25	M	M	175	175	75	75	75	75



















[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych wariantów uwzględnionych w analizie scenariuszy wnioskować należy, że ich realizacja nie wpływa znacząco na wyniki analizy (zmiana wyniku ICUR nie większa niż 10%), a w konsekwencji na wynik wnioskowania.

## 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 10. wskazują jednak, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano w przypadku scenariuszy, w ramach których badano łączny wpływ przyjęcia alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie na wynik ICUR. W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

## 12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

---

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

## **12.1. Walidacja wewnętrzna**

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 35.).



**Tabela 35.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> [REDACTED]

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

- ⊕ odsetek chorych w I linii leczenia + odsetek chorych w II linii leczenia + odsetek chorych w III linii leczenia - skumulowany odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji we wszystkich cyklach modelu powyższe równanie zostało spełnione.

## 12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: *Einarson 2017a*, *Einarson 2017b* w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. W obu odnalezionych analizach ekonomicznych wnioskowana technologia była interwencją dominującą.

Wyniki odnalezionych analiz w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności są zbieżne z wynikami niniejszego opracowania (w niniejszej analizie wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo). W analizie zostały uwzględnione podobne kategorie kosztowe.

Przedstawiona w *Einarson 2017b* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy hiszpańskiej, natomiast przedstawiona w *Einarson 2017a* analiza ekonomiczna z perspektywy holenderskiej.

Odnalezione analizy ekonomiczne walidują konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o wykorzystanie określonych źródeł użyteczności i badań klinicznych. W odnalezionych analizach wykorzystano publikacje *Osborne 2012* (przy szacowaniu użyteczności chorych) oraz badanie *Savitz 2016*.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionych analiz ekonomicznych związane są przede wszystkim z uwzględnieniem różnej długości horyzontu czasowego analiz.

---

## 12.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

## 13. Ograniczenia i założenia

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) dla chorych na podstawie badania *Savitz 2016* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W niniejszej analizie wyznaczono strukturę stosowania dawek PP3M przy założeniu zastępowania dawek równoważnych PP1M. Na podstawie *AWA Xeplion®* oraz *Wykazu leków refundowanych* przyjęto, iż 7,8% chorych poddanych terapii PP1M (PP3M) otrzymuje dawkę podtrzymującą 150 mg (525 mg), 46,8% - dawkę 100 mg (350 mg) oraz 45,4% - dawkę 75 mg (263 mg) (obecnie dawka Xeplion® 50 mg nie jest refundowana, w związku z tym uwzględniono, iż ci chorzy wskazani w *AWA Xeplion®* stosują dawkę 75 mg). Niniejsze oszacowania obarczone są jednak niepewnością i stanowią ograniczenie analizy. W związku z tym w analizie scenariuszy testowano rozwiązanie alternatywne, w ramach którego przyjęto równe udziały poszczególnych dawek PP3M oraz PP1M.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych. Na podstawie *Analizy klinicznej* wnioskować można o porównywalnym profilu bezpieczeństwa (jedynie pojedyncze zdarzenia takie jak: zmiana masy ciała oraz zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia potencjalnie związane z prolaktyną u mężczyzn okazały się być istotne statystycznie). Ze względu na niewielki odsetek występowania u chorych istotnych statystycznie zdarzeń niepożądanych (poniżej 10%) oraz ograniczenia związane z wyznaczaniem kosztów tych zdarzeń, odstąpiono od ich wyceny. W analizie uwzględniono natomiast zmiany jakości życia w związku z niektórymi zdarzeniami niepożądanymi.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Trevicta® 263 mg.

---

---

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365 dni.

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem Trevicta<sup>®</sup> oraz fakt, iż obecnie brak produktu w leczeniu schizofrenii, który stosuje się jedynie 4 razy w roku, finansowanie wnioskowanej technologii z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [Redacted text block]

Finansowanie leku Trevicta<sup>®</sup> w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc w ramach *Wykazu leków refundowanych*, przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu schizofrenii. Ponadto, finansowanie palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co 3 miesiące wpłynie na poprawę zależnej od zdrowia jakości życia chorych, przyczyni się do poprawy komfortu chorych w związku z koniecznością jego stosowania jedynie 4 razy do roku, a to powinno znaleźć odzwierciedlenie w zwiększeniu odsetka chorych stosujących się do zaleceń, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby z powodu nieprzyjmowania zaordynowanych leków. Finansowanie PP3M może przyczynić się zatem również do zmniejszenia obciążenia opiekunów i zwiększenia dostępu do leczenia dla chorych na obszarach wiejskich i odległych.

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania

---

technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Einarson 2017a*, *Einarson 2017b*.

W zakresie opłacalności uzyskano zgodne wyniki z niniejszym raportem. Wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo.

W z zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano rozbieżności względem odnalezionych analiz dotyczące przyjętego horyzontu czasowego analizy i rozważanych stanów w modelu.

Podobieństwa dotyczyły z kolei źródeł danych wykorzystanych do oszacowania użyteczności oraz kategorii kosztowych przyjętych w analizie kosztowej.

Celem analiz *Einarson 2017a* oraz *Einarson 2017b* było określenie opłacalności stosowania PP3M vs PP1M. Obie analizy wykonano w horyzoncie jednorocznym. Na podstawie modelowania, w analizach tych wyznaczono wartości współczynnika kosztów-efektywności. Wyniki analiz przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. PP3M vs PP1M). Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 36.**  
**Wyniki analizy z publikacji *Einarson 2017a***

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	PP3M	PP1M	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	8 781 €	10 325 €	-1 544€
QALY	0,847	0,735	0,112
ICUR (PLN/QALY)	Interwencja dominująca		

**Tabela 37.**  
**Wyniki analizy z publikacji *Einarson 2017b***

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	PP3M	PP1M	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	4 780 €	5 244 €	-464 €
QALY	0,677	0,625	0,052
ICUR (PLN/QALY)	Interwencja dominująca		

---

Wyniki odnalezionych publikacji trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (horyzont czasowy, podejście do modelowania).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

---

## 16. Załączniki

### 16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

#### 16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na schizofrenię ≥18. r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Ze względu na dużą liczbę publikacji w których oceniona jest jakość życia chorych ze schizofrenią, w przeglądzie systematycznym wybierano te publikacje, które były użyteczne z punktu widzenia struktury modelu dostarczone przez Zamawiającego.

### 16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania<sup>4</sup>, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 38.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 06.11.2018

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

### 16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ( ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były

<sup>4</sup> Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.



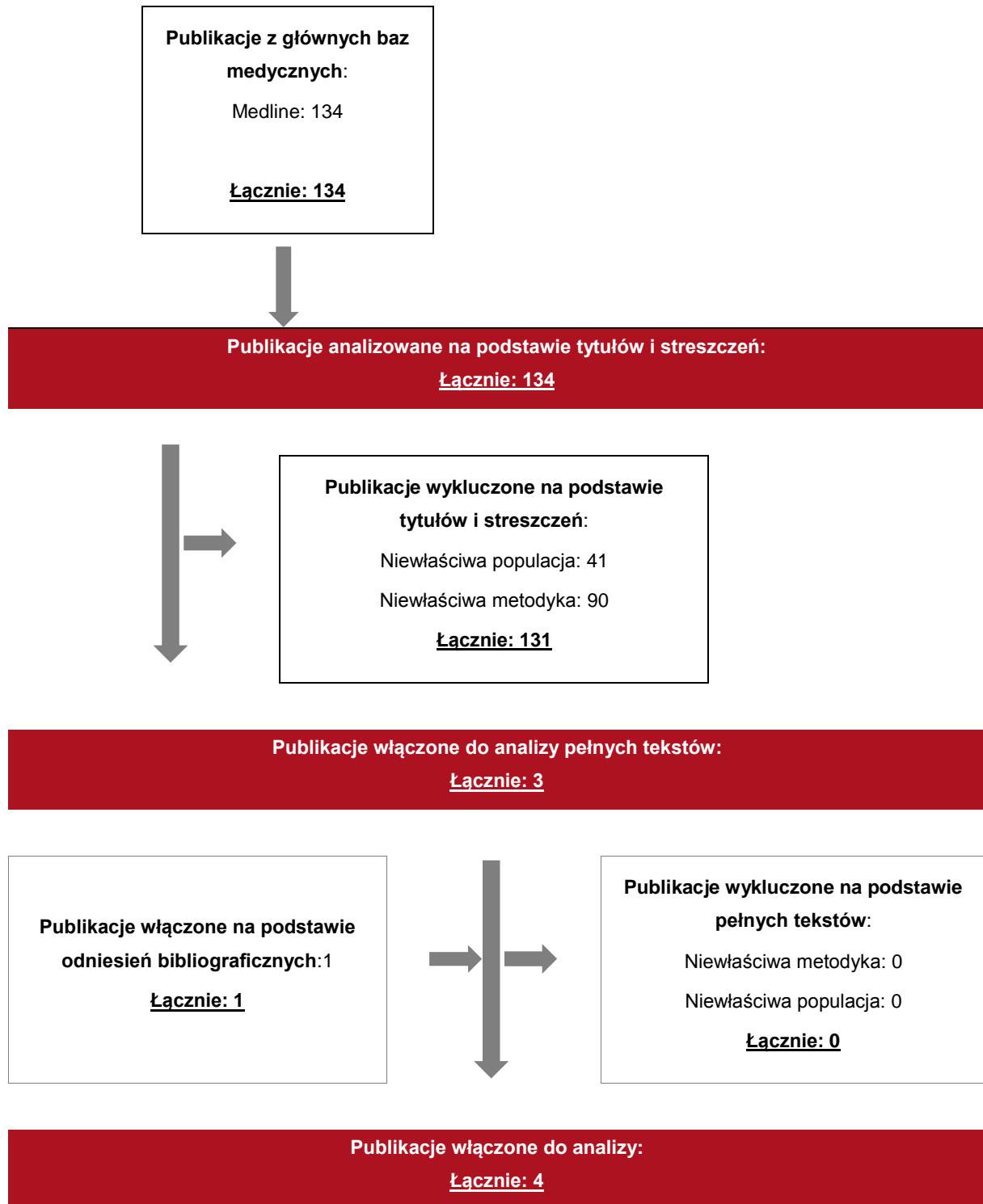
---

z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

**Rysunek 2.**

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



#### **16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej (bazy Medline) odnaleziono łącznie 134 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### **16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Osborne 2012*, *Briggs 2008*, *Einarson 2017a*, *Einarson 2017b*.

W publikacji *Osborne 2012* użyteczności wyznaczono metodą TTO. W badaniu oceniono różnicę w jakości życia chorych w związku ze stosowaniem różnej częstości dawkowania leków. W badaniu wzięło udział 124 pacjentów. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione wartości użyteczności.

W publikacji *Briggs 2008* użyteczności wyznaczono metodą TTO. W badaniu brali udział chorzy ze stabilną schizofrenią (50) oraz osoby zdrowe (75). Badanie zostało przeprowadzone w populacji brytyjskiej. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione wartości użyteczności.

Publikacje *Einarson 2017 a* oraz *Einarson 2017 a* to analizy ekonomiczne porównujące PP3M vs PP1M. Jakość życia dla stanów rozważanych w modelach przedstawionych w powyższych analizach ekonomicznych została zaczerpnięta z publikacji *Osborne 2012*. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione wartości użyteczności w odnalezionych analizach ekonomicznych.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność / zmiana użyteczności	Błąd standardowy	Liczba pacjentów
Briggs 2008	TTO	Stabilna schizofrenia (w ocenie osób zdrowych)	0,865	0,021	75
		Stabilna schizofrenia (w populacji chorych)	0,919	0,023	50
		Wzrost masy ciała	-0,089	0,015	125
		Cukrzyca	-0,151	0,019	
		Działania niepożądane związane z prolaktyną	-0,089	0,014	
		Nawrót	-0,358	0,025	
		EPS (objawy pozapiramidowe)	-0,256	0,022	
Osborne 2012	TTO	Dawkowanie co 4 tygodnie vs co 2 tygodnie	0,047	[0,025-0,069]	124
		Dawkowanie co 3 miesiące vs co 2 tygodnie	0,098	[0,067-0,129]	
		Dawkowanie co 3 miesiące vs co 4 tygodnie	0,051	[0,032-0,094]	
Einarson 2017a	TTO	Stabilna schizofrenia (PP3M)	0,890	n/d	n/d
		Nawrót (PP3M)	0,690	n/d	n/d
		Nawrót z hospitalizacją (PP3M)	0,490	n/d	n/d
		Stabilna schizofrenia (PP1M)	0,840	n/d	n/d
		Nawrót (PP1M)	0,665	n/d	n/d
		Nawrót z hospitalizacją (PP1M)	0,490	n/d	n/d
Einarson 2017b	TTO	Stabilna schizofrenia (PP3M)	0,700	n/d	n/d

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność / zmiana użyteczności	Błąd standardowy	Liczba pacjentów
		Nawrót (PP3M)	0,485	n/d	n/d
		Nawrót z hospitalizacją (PP3M)	0,270	n/d	n/d
		Stabilna schizofrenia (PP1M)	0,650	n/d	n/d
		Nawrót (PP1M)	0,469	n/d	n/d
		Nawrót z hospitalizacją (PP1M)	0,270	n/d	n/d

Ze względu na strukturę dostarczonego przez Zamawiającego modelu ekonomicznego w niniejszej analizie uwzględniono użyteczności przedstawione w publikacji *Osborne 2012* oraz *Briggs 2008*.

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

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

### 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na schizofrenię ≥18. r.ż., ustabilizowani klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co 1 miesiąc;
- ⊕ **interwencja:** PP3M;
- ⊕ **komparatory:** PP1M;

- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

**Kryteria wykluczenia badań:**

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

**16.2.2. Strategia wyszukiwania**

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

**Tabela 40.**

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

I			
I			
I			
I			

Data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2018

---

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

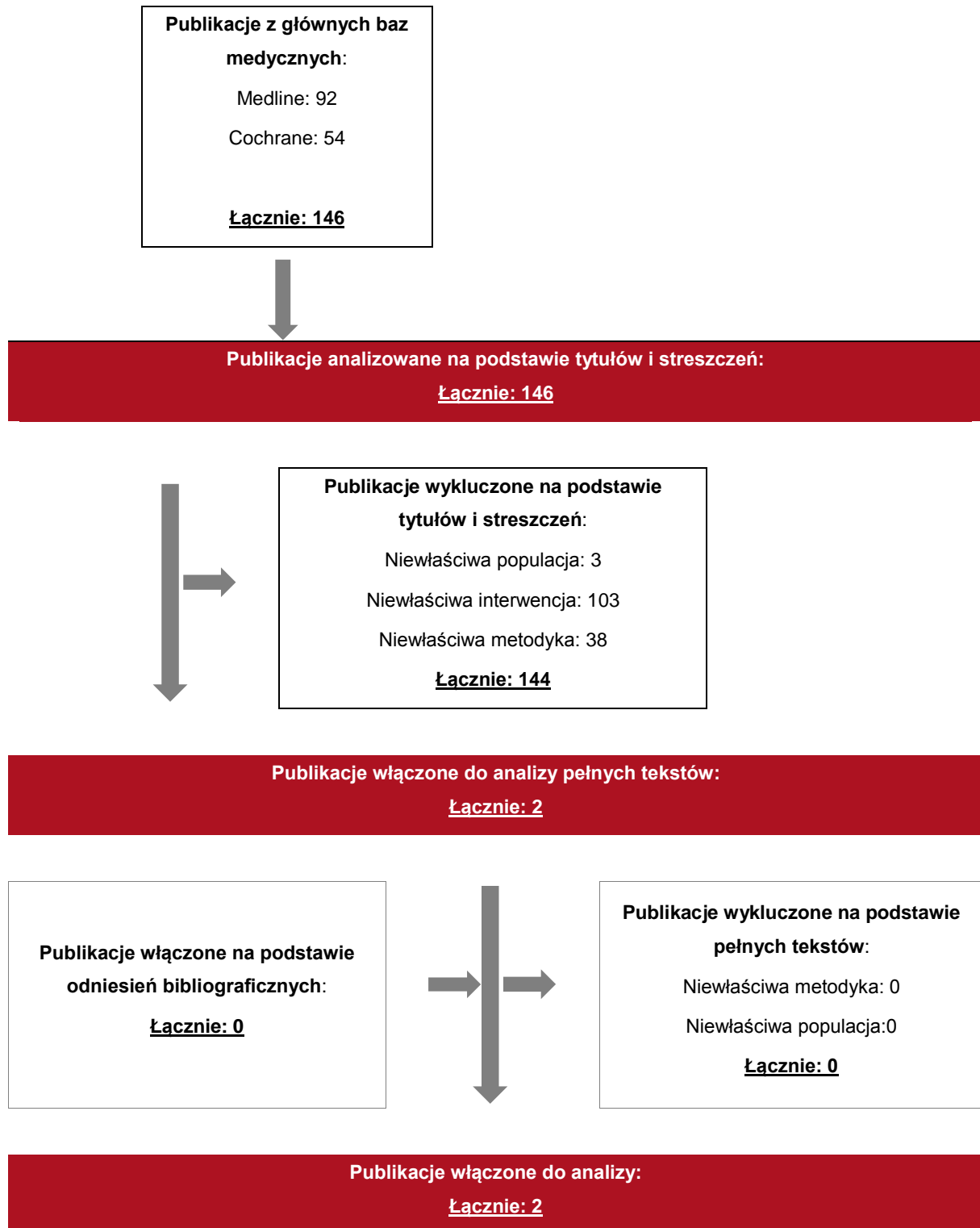
### **16.2.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

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

**Rysunek 3.**

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





---

#### **16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 146 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 92 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 54 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Einarson 2017a*, *Einarson 2017b*.

#### **16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie inne analizy ekonomiczne, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania PP3M w porównaniu z PP1M w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

---

### 16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Trevicta® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, i podobnych działań terapeutycznych (różne okresy półtrwania [ChPL Trevicta®]). Lek Trevicta® podawany jest co trzy miesiące w odróżnieniu od refundowanego obecnie palmitynianu paliperidonu podawanego we wstrzyknięciach co miesiąc. Lek Xeplion® wskazany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperidonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, natomiast lek Trevicta® w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej w badaniu *Weiden 2017*, czas do wystąpienia nawrotu choroby po przerwaniu terapii PP był dłuższy w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP3M niż w przypadku chorych, którzy przegrali stosowanie PP1M, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Oznacza to, że chorzy na schizofrenię którzy przegrali stosowanie PP3M dłużej pozostali stabilni niż chorzy, którzy przegrali stosowanie PP1M.

Objęcie refundacją PP3M może nastąpić zatem tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Trevicta® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

**Tabela 41.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

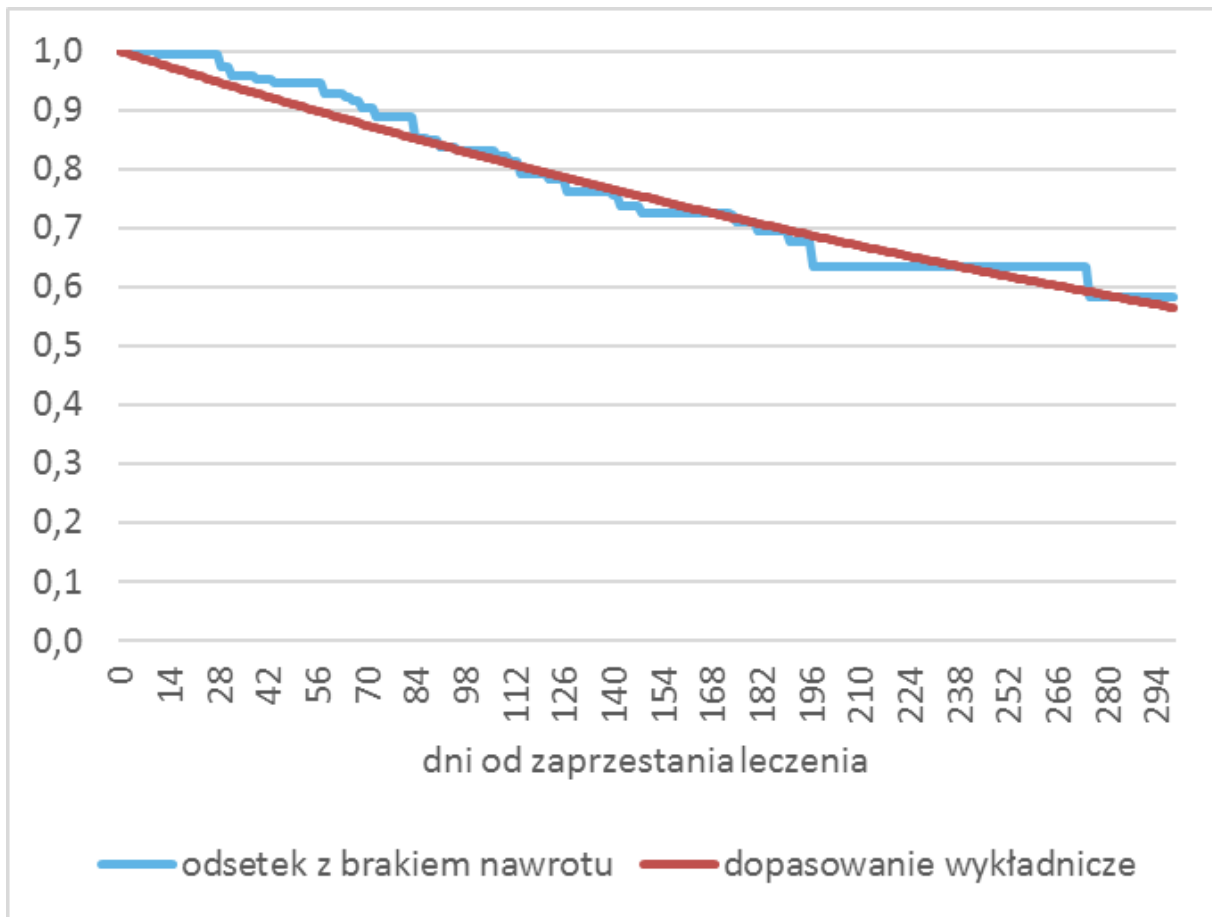
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 7, rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 9.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 9.2.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 9.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 9.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i	TAK

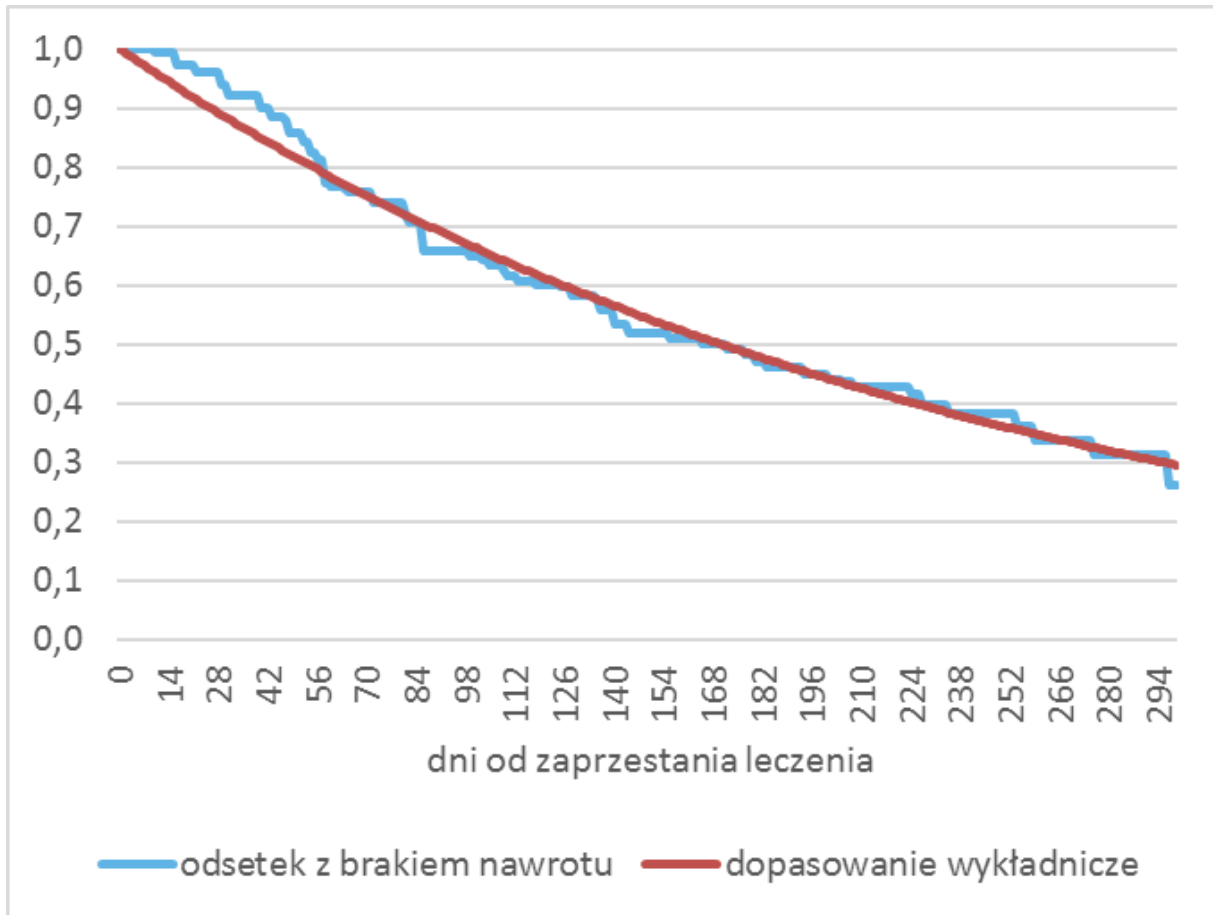
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	świadczeniobiorcy	
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia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

## 16.5. Dopasowanie wykładnicze do krzywej Kaplana-Meiera

Rysunek 4.  
Dopasowanie wykładnicze do krzywej przeżycia bez nawrotu choroby po przerwaniu leczenia PP3M



**Rysunek 5.**  
**Dopasowanie wykładnicze do krzywej przeżycia bez nawrotu choroby po przerwaniu leczenia PP1M**



## 17. Spis tabel

<b>Tabela 1. Parametry funkcji wykładniczych dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera wraz z oszacowaniami błędu dopasowania</b> .....	22
<b>Tabela 2. Roczne ryzyko nawrotu na II linii w przypadku braku leczenia po zaprzestaniu terapii PP</b> .....	23
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	28
Tabela 4. Dawki dla PP3M oraz PP1M.....	29
Tabela 5. Udział poszczególnych dawek PP3M oraz PP1M .....	30
Tabela 6. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	31
Tabela 7. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	32
<b>Tabela 8. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, uwzględniony w analizie podstawowej (PLN)</b> .....	33
Tabela 9. Koszty porady lekarskiej terapeutycznej (PLN) .....	34
<b>Tabela 10. Koszty podania (PLN)</b> .....	34
Tabela 11. Koszty świadczeń ambulatoryjnych i hospitalizacji (PLN).....	35
Tabela 12. Koszty administracji oraz ich częstość trwania/występowania (PLN) .....	36
Tabela 13. Koszty administracji w stanie stabilnej choroby oraz w stanie nawrót z hospitalizacją i bez hospitalizacji (PLN) .....	36
Tabela 14. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	38
Tabela 15. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości .....	50
Tabela 16. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED] .....	51



---

Tabela 17. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]...	51
Tabela 18. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	52
Tabela 18. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	52
Tabela 19. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa wspólna [REDACTED].....	53
Tabela 20. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa wspólna [REDACTED].....	53
Tabela 21. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa wspólna [REDACTED].....	53
Tabela 21. Zestawienie wyników analizy podstawowej w ramach porównania wnioskowanej technologii z komparatorem – perspektywa wspólna [REDACTED].....	54
Tabela 22. Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	55
Tabela 23. Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	55
Tabela 24. Wyniki analizy CUR – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	55

---

---

Tabela 25. Wyniki analizy CUR – perspektywa wspólna [REDACTED] [REDACTED] .....	56
Tabela 26. Wyniki analizy CUR – perspektywa wspólna [REDACTED] [REDACTED] .....	56
Tabela 27. Wyniki analizy CUR – perspektywa wspólna [REDACTED] .....	56
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną .....	58
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] .....	64
<b>Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED] .....</b>	<b>72</b>
<b>Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna [REDACTED] [REDACTED] .....</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna [REDACTED] [REDACTED] .....</b>	<b>80</b>

---

---

<b>Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych dla porównania PP3M vs. PP1M w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna</b>	84
Tabela 35. Wyniki walidacji wewnętrznej	90
Tabela 36. Wyniki analizy z publikacji <i>Einarson 2017a</i>	94
Tabela 37. Wyniki analizy z publikacji <i>Einarson 2017b</i>	94
Tabela 38. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	97
Tabela 39. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	101
Tabela 40. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	103
Tabela 41. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	108

---

---

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	19
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	99
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	105
<b>Rysunek 4. Dopasowanie wykładnicze do krzywej przeżycia bez nawrotu choroby po przerwaniu leczenia PP3M.....</b>	<b>111</b>
<b>Rysunek 5. Dopasowanie wykładnicze do krzywej przeżycia bez nawrotu choroby po przerwaniu leczenia PP1M.....</b>	<b>112</b>

---

## 19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Trevicta® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza kliniczna, MAHTA 2018
Analiza problem decyzyjnego	██████████ Trevicta® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperydonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2018
AWA Xeplion®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Xeplion (palmitynian paliperydonu) we wskazaniu: Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-19/201</i>
Berwaerts 2015	Berwaerts J., Liu Y., Gopal S. i in., <i>Efficacy and Safety of the 3-month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Psychiatry. 2015 Aug;72(8):830-9
Briggs 2008	Briggs A., Wild D., Lees M. i in., <i>Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation</i> , Health and Quality of Life Outcomes. 2008;6(105)
ChPL Klozapol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Klozapol®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Klozapol_tabl_25_100.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Klozapol_tabl_25_100.pdf</a>
ChPL Trevicta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trevicta®, <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trevicta-epar-product-information_pl.pdf</a>
ChPL Xeplion®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, modelu ekonomicznego, udziału wnioskowanej technologii po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (od stycznia do września 2018 roku)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Einarson 2017a	Einarson T.R., Bereza B.G., Tedouri F., <i>Cost-effectiveness of 3-month paliperidone therapy for chronic Schizophrenia in the Netherlands</i> , J Med Econ. 2017 Nov;20(11):1187-1199.
Einarson 2017b	Einarson T.R., Bereza B.G., Garcia Linares I., <i>Cost-effectiveness of 3-month paliperidone treatment for chronic Schizophrenia in Spain</i> , J Med Econ. 2017 Oct;20(10):1039-1047.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Hoang 2011	Hoang U., Stewart R., Goldacre M.J., <i>Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006</i> , BMJ. 2011 Sep 13;343:d5422
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
Orlewska 2003	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192; Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Osborne 2012	Osborne R.H., Dalton A., Hertel J. i in., <i>Health-related quality of life advantage of long-acting injectable antipsychotic treatment for schizophrenia: a time trade-off study</i> , Health and quality of life outcomes. 2012;10:35
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Saha 2007	Saha S., Chant D., McGrath J., <i>A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?</i> , Arch Gen Psychiatry. 2007 Oct;64(10):1123-31.
Savitz 2016	Savitz A.J., Xu H., Gopal S. i in., <i>Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study</i> , International Journal of Neuropsychopharmacology 2016, 1-14
Tablice trwania życia GUS	Załącznik do komunikatu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 27 marca 2018 r. w sprawie tablicy średniego dalszego trwania życia kobiet i mężczyzn
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Weiden 2017	Weiden P.J., Kim E., Bermak J. i in., <i>Does Half-Life Matter After Antipsychotic Discontinuation? A Relapse Comparison in Schizophrenia With 3 Different Formulations of Paliperidone</i> , J Clin Psychiatry. 2017 Jul;78(7):e813-e820

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień