

## ANALIZA EKONOMICZNA



# LURAZYDON (LATUDA®) W TERAPII SCHIZOFRENII U MŁODZIEŻY W WIEKU 13–17 LAT

Wersja 2.0



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 kwietnia 2021 roku

W dniu 5 sierpnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.13.2021.KDe.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.**

Aleje Jerozolimskie 181 B  
02-222 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>9</b>
1.1. Cel .....	9
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy .....	9
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>11</b>
2.1. Technika analityczna .....	11
2.2. Struktura modelu .....	12
2.3. Populacja docelowa .....	14
2.4. Porównywane interwencje .....	14
2.5. Perspektywa analizy .....	15
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	15
2.7. Efekty zdrowotne .....	16
2.8. Koszty .....	17
2.9. Dyskontowanie .....	17
2.10. Próg opłacalności .....	17
2.11. Korekta połowy cyklu .....	18
2.12. Analiza wrażliwości .....	18
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>21</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	21
3.2. Efektywność i bezpieczeństwo interwencji .....	24
3.2.1. Wpływ wzrostu masy ciała na występowanie powikłań długoterminowych .....	25
3.2.2. Efekty krótkoterminowe .....	25
3.2.3. Efekty długoterminowe .....	31
3.3. Śmiertelność .....	35
3.4. Kolejne linie leczenia .....	38
3.5. Użyteczności stanów zdrowia .....	40
3.6. Koszty .....	43
3.6.1. Dawkowanie leków .....	43
3.6.2. Koszty leków .....	45
3.6.3. Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych .....	47

3.6.4. Koszt zmiany leczenia.....	54
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>57</b>
4.1. Wyniki zdrowotne .....	57
4.2. Wyniki ekonomiczne .....	57
4.2.1. Perspektywa NFZ.....	57
4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent.....	58
4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	60
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>64</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	64
5.2. Wyniki.....	66
5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości .....	69
<b>6. WALIDACJA.....</b>	<b>70</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	70
6.2. Walidacja konwergencji.....	70
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	71
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>72</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>74</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>76</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>79</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>83</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>89</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	89
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	89
A.1.2. Użyteczności.....	91
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	95

## Indeks skrótów

<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaikego ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ARI</b>	Arypiprazol
<b>BIC</b>	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza ( <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CGI-S</b>	Skala nasilenia objawów, odpowiedzi na leczenie i skuteczności leczenia ( <i>Clinical Global Impression Scale</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLO</b>	Klozapina
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów–użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana Dawka Dobowa ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>LUR</b>	Lurazydon
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>MTC</b>	Metaanaliza sieciowa ( <i>Mixed treatment comparison</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OLA</b>	Olanzapina
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PANSS</b>	Skala objawów pozytywnych i negatywnych ( <i>Positive and negative syndrome scale</i> )

---

<b>PLC</b>	Placebo
<b>PSA</b>	Probabilistyczna Analiza Wrażliwości ( <i>Probabilistic safety assessments</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>QUE</b>	Kwetiapina
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized clinical trial</i> )
<b>RIS</b>	Risperidon
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SG</b>	Metoda loterii ( <i>Standard Gamble</i> )
<b>SGA</b>	Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji ( <i>Second generation antipsychotic</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardized Mortality Ratio</i> )
<b>SOC</b>	Terapia standardowa ( <i>Standard of care</i> )
<b>TTO</b>	Metoda handlowania czasem ( <i>Time-trade off</i> )
<b>VAS</b>	Wizualna Skala Analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii lurazydonem (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia.

## ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii lurazydonem (LUR) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową stanowi młodzież od 13. roku życia chorująca na schizofrenię.

Terapia lurazydonem została porównana z terapią standardową (SOC) obejmującą: aripiprazol, olanzapinę, rysperydon i kwetiapinę.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wykorzystano model ekonomiczny dla LUR dla dorosłych i dostosowano go do potrzeb niniejszej analizy. Na potrzeby niniejszego opracowania model dostosowano w zakresie kosztów, efektywności i bezpieczeństwa terapii, charakterystyk populacji, użyteczności stanów zdrowia oraz uwzględnienia SOC. Struktura modelu zbudowana została na zasadzie modelu Markowa. Wyróżniono 5 stanów zdrowia: stan niestabilny; stan stabilny, w którym pacjent stosuje się do zaleceń terapeutycznych (przyjmuje leki); stan stabilny, w którym pacjent nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych (tj. zaprzestał stosowania leków); nawrót objawów choroby i zgon.

Dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa terapii oraz charakterystyk początkowych zaczerpnięto z analizy klinicznej, przy czym w zakresie efektywności i bezpieczeństwa uwzględniono jedynie istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych literaturowych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. Dawkowanie leków określono na podstawie długoterminowych badań włączonych do analizy klinicznej, natomiast koszty jednostkowe leków zaczerpnięto z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia i statystyk NFZ. Pozostałe koszty określono na podstawie danych NFZ, danych z innych analiz ekonomicznych dla schizofrenii ocenianych przez AOTMiT oraz wyników [REDAKTOWANE]. Parametry efektywności i bezpieczeństwa dla SOC oraz koszty SOC określono jako średnią ważoną parametrów odpowiadających poszczególnym składowym SOC. Wagi określono na podstawie udziałów poszczególnych substancji wśród pacjentów z populacji docelowej na podstawie analizy wpływu na budżet.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy w przypadku współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy kosztów-efektywności wyznaczono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje: lata życia skorygowane jakością (QALY), koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł), inkrementalne współczynniki

kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz cenę progową wyrażoną jako cena zbytu netto. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności za QALY przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## ■ Wyniki

[Redacted content]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted content]



# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii lurazydonem (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia.

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

### Populacja

- Młodzież ze schizofrenią będąca w wieku 13–17 lat.

### Interwencja

- Lurazydon (LUR).

### Komparatory

- Terapia standardowa (*standard of care*, SOC) obejmująca:
  - arypiprazol (ARI),
  - kwetiapinę (QUE),
  - olanzapinę (OLA),
  - rysperydon (RIS).

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej [1], w ramach której odnaleziono badanie randomizowane (*randomized clinical trial*, RCT) porównujące LUR i placebo

(PLC). Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, w ramach której wykazano wyższość LUR nad substancjami wchodzącymi w skład terapii standardowej w zakresie:

- zaprzestania leczenia dla porównania LUR vs ARI: OR = 0,28 [0,10; 0,76];
- zmiany masy ciała dla porównań:
  - LUR vs RIS: MD = -1,16 (-2,14, -0,17);
  - LUR vs QUE: MD = -2,13 (-3,20, -1,08);
  - LUR vs OLA: MD = -3,62 (-4,84, -2,41),

gdzie OR oznacza iloraz szans (*odds ratio*), natomiast MD oznacza średnią różnicę (*mean difference*).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. W świetle powyższych spostrzeżeń oraz biorąc pod uwagę brak wpływu porównywanych interwencji na przeżycie, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [2].

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących bezpośrednio LUR z komparatorami. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W konsekwencji, w analizie wyznaczono współczynniki CUR oraz ceny progowe, przy których współczynniki CUR dla LUR i komparatora są równe.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [2] w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}.$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

## 2.2. Struktura modelu

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono dostosowanie modelu ekonomicznego dla LUR u dorosłych [3]. Model ten wykorzystano również w analizie ekonomicznej dla dorosłych ocenianej przez AOTMiT [4]. Struktura modelu jest podobna do modelu wykorzystanego w analizie NICE 2010 dla arypiprazolu u młodzieży ze schizofrenią w wieku 15-17 lat [5].

Na potrzeby niniejszego opracowania model dostosowano do warunków polskich oraz do populacji młodzieży. Dostosowanie modelu dotyczyło kosztów, efektywności i bezpieczeństwa terapii, charakterystyk populacji, użyteczności stanów zdrowia oraz uwzględnienia SOC.

Struktura modelu zbudowana została na zasadzie modelu Markowa. Wyróżniono 5 stanów zdrowia:

- stan niestabilny;
- stan stabilny, w którym pacjent stosuje się do zaleceń terapeutycznych (przyjmuje leki);
- stan stabilny, w którym pacjent nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych (tj. zaprzestał stosowania leków);
- nawrót objawów choroby;
- zgon.

Struktura modelu jest zbieżna z innymi modelami ekonomicznymi wykorzystanymi w analizach ekonomicznych dla leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii. Większość stosowanych modeli wyróżnia stany zdrowia w zależności od występowania nawrotu i choroby stabilnej [6].

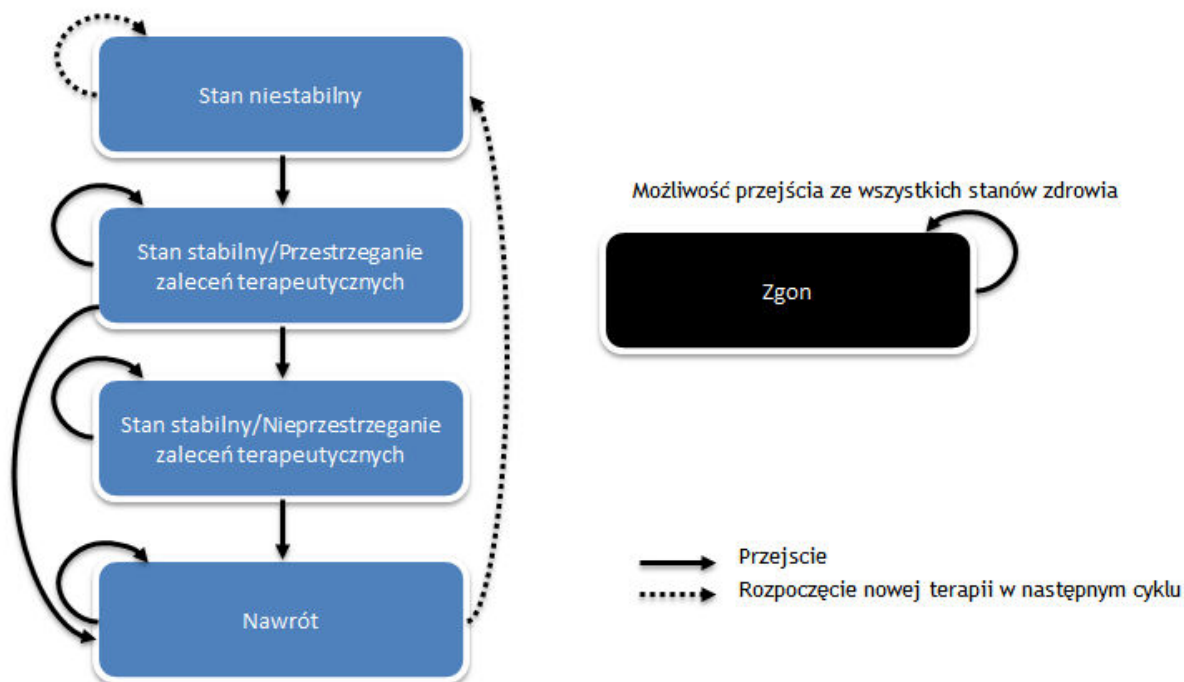
Strukturę modelu przedstawiono na poniższym schemacie (Rycina 1). Pacjent rozpoczyna leczenie w stanie niestabilnym. Po 6 tygodniach leczenia może przejść do stanu stabilnego z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych lub zaprzestać stosowania leku i zmienić terapię. Zmiana terapii wiąże się z 6-tygodniowym cyklem przebywania w stanie niestabilnym związanym z rozpoczęciem nowej terapii. Założono, że pacjenci, którzy zaprzestają terapię w okresie późniejszym niż 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia, rozpoczną kolejną terapię po wystąpieniu nawrotu. Do czasu wystąpienia nawrotu pacjent nie będzie przyjmował leków i będzie przebywał w stanie stabilnym bez przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Nawrót może wystąpić u pacjenta w stanie stabilnym bez względu czy przestrzega zaleceń terapeutycznych. Założono, że 67% pacjentów doświadczających nawrotu to pacjenci pochodzący ze stanu bez przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Założenie bazowało na danych z badania Chen 2010 [7], w którym brali udział pacjenci leczeni wcześniej przez rok QUE. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 2 grup: zaprzestającej leczenia QUE lub kontynuującej leczenie. Spośród pacjentów pozostających na terapii 41% doświadczyło nawrotu, podczas gdy w grupie zaprzestającej leczenia 79% pacjentów doświadczyło nawrotu. Stąd też stosunek ryzyka nawrotu między dwoma grupami wyniósł 1:2. Pacjent po wystąpieniu nawrotu może rozpocząć terapię innym lekiem przeciwpsychotycznym. Z wszystkich stanów zdrowia wyróżnionych w modelu jest możliwe przejście do stanu pochlaniającego (zgon).

W modelu wyróżniono ponadto działania niepożądane terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji (SGA, *second-generation antipsychotic medication*): zwiększenie masy ciała oraz zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy.

W modelu uwzględniono możliwość zastosowania czterech kolejnych SGA. Pominięcie kolejnych linii leczenia w modelu wiązałoby się z modelowaniem przebiegu choroby niezgodnym z praktyką kliniczną. W przypadku nieskuteczności jednego leku pacjent jest leczony innym lekiem przeciwpsychotycznym, co wpływa na przebieg choroby.

Horyzont modelu został podzielony na 6-tygodniowe cykle. Długość cyklu wynikała z okresu obserwacji w randomizowanych badaniach klinicznych dla analizowanych interwencji włączonych do analizy klinicznej [1].

Rycina 1.  
Struktura modelu



### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowi młodzież ze schizofrenią będąca w wieku 13–17 lat.

W modelu określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek populacji,
- odsetek mężczyzn,
- średnią masę ciała pacjentów.

### 2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie LUR z ARI, OLA, QUE i RIS. W analizie ekonomicznej wnioskowaną terapię porównano z terapią standardową (SOC) obejmującą wymienione wyżej substancje. Aktualna praktyka kliniczna ma charakter zindywidualizowanego podejścia do wyboru stosowanego leku u pacjentów, uwzględniając przy tym również politerapie złożone z dwóch lub więcej SGA. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że LUR jest pierwszym SGA zarejestrowanym do leczenia schizofrenii u tak młodych pacjentów – w wieku zaledwie 13 lat. Jedynym refundowanym SGA zarejestrowanym do leczenia w części wnioskowanej populacji docelowej (tj. u pacjentów od 15 roku życia) jest ARI, natomiast pozostałe leki stosowane są off-label, w ramach wskazań pozarejestacyjnych na podstawie przyjętej praktyki klinicznej u pacjentów

dorosłych oraz z uwzględnieniem istniejących dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków również u młodzieży ze schizofrenią.

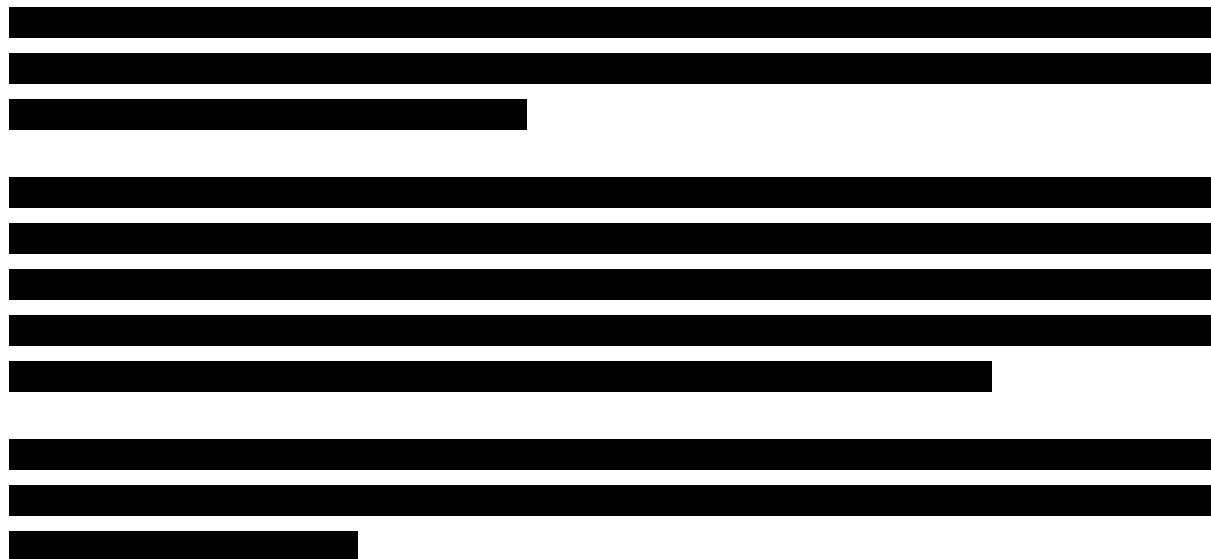


Tabela 1.  
Udziały substancji stosowanych w ramach [redacted]

Substancja	Udział w populacji docelowej	Przeskalowany udział w populacji docelowej <sup>a</sup>
ARI	33,5%	36,5%
OLA	28,8%	31,3%
RIS	19,4%	21,1%
QUE	10,2%	11,1%

a) przeskalowane udziały przy założeniu, że łączny udział ARI, OLA, RIS i QUE wynosi 100%

W dalszej części opisu (rozdz. 3) przedstawiono dane źródłowe przyjęte dla poszczególnych substancji (efektywności, bezpieczeństwo, kolejne linie leczenia, dawkowanie i koszty jednostkowe) oraz uśrednione parametry wejściowe dla SOC.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [9].

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy w przypadku współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów przyjęty w niniejszej analizie (15 lat, por. rozdz. 3.1) 3-letni horyzont pozwoli na przeprowadzenie modelowania kosztów i efektów zdrowotnych do momentu osiągnięcia 18. roku życia, a zatem do momentu „przejścia” do populacji pacjentów dorosłych, u których dostępne jest szersze spektrum leków. Podobne podejście zastosowano w jedynej zidentyfikowanej analizie ekonomicznej w populacji młodzieży ze schizofrenią, tj. analizie dla ARI ocenianej przez NICE (NICE 2010 [5]). Ponadto należy mieć na uwadze, że ekstrapolacja wyników klinicznych raportowanych w 6-tygodniowych badaniach RCT włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 [10] (na podstawie której określono krótkoterminową efektywność i bezpieczeństwo leczenia) oraz badań długoterminowych, w których okres obserwacji sięgał maksymalnie 2 lat, na dłuższy horyzont, w szczególności dożywności, wiązałaby się z istotnym ograniczeniem wiarygodności analizy. Przyjęty horyzont czasowy stanowi najprawdopodobniej podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę korzystny profil LUR w stosunku do alternatywnych interwencji w zakresie wpływu na masę ciała [1], ograniczenie ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i jej powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, który obserwowany będzie w dłuższym horyzoncie czasowym.

Modelowanie w krótszym (kilkuletnim) horyzoncie czasowym jest standardowym podejściem stosowanym w analizach ekonomicznych w schizofrenii. Wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych Zhou 2018 [6] wskazują, że w większości analiz ekonomicznych przyjmowano horyzont nie dłuższy 10 lat, przy czym najczęściej przeprowadzano analizy w horyzoncie rocznym lub 5-letnim (58 spośród 84 analiz uwzględnionych w przeglądzie). Podobnie, w innych analizach ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT we wskazaniu schizofrenia przyjęto horyzont 5-letni [11] lub 10-letni [4, 12]

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym przyjęto 5-letni horyzont czasowy, przy czym jednocześnie uwzględniono wówczas wiek początkowy równy 13 lat w celu utrzymania populacji w wieku poniżej 18 r.ż. w całym, horyzoncie analizy (por. rozdz. 3.1).

## 2.7. Efekty zdrowotne

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby uwzględniono następujące parametry efektywności i bezpieczeństwa terapii:

- przerwanie leczenia,
- występowanie nawrotów,
- wzrost masy ciała,
- występowanie cukrzycy.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie



przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie A.1.2.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów, związane z farmakoterapią schizofrenii (leki przeciwpsychotyczne), kosztami nawrotu, kosztami zmiany leczenia, kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych oraz pozostałymi kosztami opieki medycznej. Koszty ocenianej terapii oraz substancji uwzględnionych w ramach komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków przeciwpsychotycznych,
- koszt nawrotu,
- koszt zmiany leczenia,
- koszt działań niepożądanych (zmiana masy ciała, cukrzyca),
- koszty stanu stabilnego.

## 2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [2].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art.

6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 155 514 zł. [13].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie 1 cykl odpowiada 6 tygodniom, a zatem cykle są względnie krótkie, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. Analogiczne podejście zastosowano w analizie NICE 2010 dla aripiprazolu w populacji młodzieży ze schizofrenią [5].

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy

deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- dla parametrów ilorazu szans, przyjęto rozkład logarytmiczny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla początkowej masy ciała, średniej różnicy w zakresie masy ciała oraz średnich dawek SGA przyjęto rozkład normalny;
- dla odsetków, proporcji, przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przerywania leczenie i występowania nawrotów przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- użyteczności;
- kosztów stanów zdrowia i działań niepożądanych,
- kosztów wprowadzenia nowego leku,
- początkowej masy ciała,
- efektywności terapii,
- dawkowania
- składu SOC.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

## 3. Dane źródłowe

### 3.1. Charakterystyka populacji

W modelu określono charakterystyki początkowe populacji obejmujące:

- średni wiek populacji,
- odsetek mężczyzn,
- średnią masę ciała pacjentów.

Dane dotyczące charakterystyki populacji zaczerpnięto z badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019 [10], której wyniki zaprezentowano w analizie klinicznej. W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów (Tabela 2, Tabela 3).

**Tabela 2.**  
Odsetek mężczyzn w badaniach krótkoterminowych

Badanie	Grupa	Liczba mężczyzn	Liczba pacjentów	%
Goldman 2017 [14]	LUR 40 mg/dzień	67	108	62,0%
	LUR 80 mg/dzień	70	106	66,0%
	PLC	71	112	63,4%
Kryzhanovskaya 2009 [15]	OLA	51	72	70,8%
	PLC	24	35	68,6%
Haas 2009 [16]	RIS 1-3 mg/dzień	30	55	68,6%
	RIS 4-6 mg/dzień	37	51	68,6%
	PLC	35	54	68,6%
Findling 2008 [17]	ARI 10 mg/dzień	45	100	45,0%
	ARI 30 mg/dzień	65	102	63,7%
	PLC	61	100	61,0%
Findling 2012 [18]	QUE 400 mg/dzień	43	73	58,9%
	QUE 800 mg/dzień	44	74	59,5%
	PLC	42	73	57,5%
Jensen 2008 [19]	RIS	8	10	80,0%
	OLA	5	10	50,0%
	QUE	7	10	70,0%
Savitz 2015 [20]	Paliperidon	73	112	65,2%
	ARI	76	114	66,7%
Shaw 2006 [21]	CLO	8	12	66,7%

Badanie	Grupa	Liczba mężczyzn	Liczba pacjentów	%
Kumra 1996 [22]	OLA	7	13	53,9%
	CLO	5	10	50,0%
	Haloperidol	6	11	54,6%
<b>Średnia</b>		<b>880</b>	<b>1 417</b>	<b>63,3%</b>

CLO – klozapina

**Tabela 3.**  
**Wiek i masa ciała – charakterystyki początkowe z badań krótkoterminowych**

Badanie	Grupa	Liczba pacjentów	Średnia	SD
<b>Wiek [lata]</b>				
Goldman 2017	LUR 40 mg/dzień	108	15	1,3
	LUR 80 mg/dzień	106	15	1,4
	PLC	112	15	1,4
Kryzhanovskaya 2009	OLA	72	16	1,3
	PLC	35	16	1,6
Haas 2009	RIS 1-3 mg/dzień	55	15	1,3
	RIS 4-6 mg/dzień	51	15	1,3
	PLC	54	15	1,4
Findling 2008	ARI 10 mg/dzień	100	15	1,3
	ARI 30 mg/dzień	102	15	1,4
	PLC	100	15	1,4
Findling 2012	QUE 400 mg/dzień	73	15	1,2
	QUE 800 mg/dzień	74	15	1,3
	PLC	73	15	1,4
Jensen 2006	RIS	10	15	2,5
	OLA	10	15	1,5
	QUE	10	15	2,3
Savitz 2015	Paliperidon	112	15	1,46
	ARI	114	15	1,45
Shaw 2006	CLO	12	12	2,3
	OLA	13	13	2,4
Kumra 1996	CLO	10	14	2,95
	Haloperidol	11	14	1,62
<b>Średnia</b>		<b>1 417</b>	<b>15</b>	<b>1,41</b>
<b>Masa ciała [kg]</b>				
Goldman 2017	LUR 40 mg/dzień	108	63,6	12,4
	LUR 80 mg/dzień	106	63,8	12,9
	PLC	112	64,0	11,9

Badanie	Grupa	Liczba pacjentów	Średnia	SD
Findling 2008	ARI 10 mg/dzień	100	63,5	19,11
	ARI 30 mg/dzień	102	64,5	15,5
	PLC	100	63,4	15,6
Kryzhanovskaya 2009	OLA	72	67	13,3
	PLC	35	68,9	16,9
Savitz 2015	Paliperidon	112	59,2	15,5
	ARI	114	60,4	14,6
Findling 2012	QUE 400 mg/dzień	73	61,0	19,1
	QUE 800 mg/dzień	74	61,7	14,7
	PLC	73	62,5	14,4
<b>Średnia</b>		<b>1 181</b>	<b>63,0</b>	<b>14,9</b>

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

W analizie uwzględniono średni wiek pacjentów równy 15 lat, odsetek mężczyzn – 63,3% i średnią masę ciała 63,0 kg. W ramach analizy wrażliwości dla horyzontu czasowego (horyzont równy 5 lat) przyjęto średni wiek pacjentów równy 13 lat (por. rozdz. 2.6).

W analizie nie uwzględniono naturalnego wzrostu masy ciała następującego u młodzieży wraz z wiekiem. W konsekwencji, w analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość dla początkowej masy ciała odpowiadającą masie ciała dla pacjentów w wieku 18 lat, co stanowi podejście skrajne w zakresie tego parametru. Szczegółowe uzasadnienie dla odstąpienia od modelowania naturalnego wzrostu masy ciała przedstawiono w rozdz. 3.2.2.2.

W celu wyznaczenia masy ciała odpowiadającej pacjentom w wieku 18 lat uwzględniono średni procentowy przyrost masy w przedziale wiekowym od 15 lat (początkowy wiek pacjentów w analizie) do 18 lat (wiek osiągnięcia dorosłości) w populacji ogólnej w Polsce, pochodzący z siatek centylowych [23], a następnie przyrost ten zaaplikowano do masy ciała 15-latków przyjętej w analizie podstawowej. Siatki centylowe nie dają możliwości określenia średniej masy ciała, zatem dla celów obliczeniowych posłużono się wartościami median. Mediana masy ciała dla chłopców i dziewcząt od 15 do 18 r.ż. została przedstawiona w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
**Mediana masy ciała dla chłopców i dziewczynek – siatki centylowe**

Płeć	15 lat	16 lat	17 lat	18 lat
<b>Chłopcy</b>	58 kg	64 kg	67 kg	68 kg
<b>Dziewczynki</b>	54 kg	56 kg	56,5 kg	57 kg
<b>Średnia masa ciała<sup>a</sup></b>	56,5 kg	61,1 kg	63,1 kg	64,0 kg

a) średnia masa ciała ważona odsetkiem mężczyzn (63,3%)

Procentowy przyrost masy ciała pomiędzy populacją w wieku 15 lat a 18 lat wynosi 13,1%. W konsekwencji na potrzeby analizy wrażliwości przyjęto początkową masę ciała na poziomie 71,3 kg (63,0 kg przyjęte w analizie podstawowej dla 15-latków powiększone o 13,1%).

W poniższej tabeli podsumowano założenia dla charakterystyk początkowych pacjentów (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
**Charakterystyki początkowe – podsumowanie założeń**

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (scenariusz 2)	Analiza wrażliwości (scenariusz 7)
Wiek	15 lat	13 lat	15 lat
Odsetek mężczyzn	63,3%	63,3%	63,3%
Masa ciała	63,0 kg	63,0 kg	71,3 kg

### 3.2. Efektywność i bezpieczeństwo interwencji

Zgodnie z danymi zawartymi w analizie klinicznej [1], analizę skuteczności LUR w porównaniu z komparatorami przeprowadzono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (MTC, *mixed treatment comparison*) opublikowanej w Arango 2019 [10].

Wyniki analizy klinicznej wskazują na podobną skuteczność LUR w porównaniu z substancjami [REDACTED] w terapii ostrego epizodu choroby mierzoną jako zmiana wyniku w skali PANSS i CGI-S. Według światowych wytycznych WHO mhGAP 2015 [24] żaden z leków przeciwpsychotycznych nie wykazuje istotnej klinicznie przewagi nad pozostałymi. W konsekwencji, w niniejszej analizie nie uwzględniono tych punktów końcowych, natomiast uwzględniono inne parametry, dla których wykazano istotne statystycznie różnice między LUR a substancjami należącymi [REDACTED], takie jak:

- przerwanie leczenia,
- występowanie nawrotów,
- wzrost masy ciała,
- występowanie cukrzycy.

Analizę efektywności i bezpieczeństwa przeprowadzono w podziale na:

- efekty krótkoterminowe (przerwanie leczenia, wzrost masy ciała), uzyskiwane w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia, na podstawie badania Goldmann 2017 [14] (badanie RCT porównujące LUR i PLC) oraz wyników metaanalizy sieciowej przedstawionych w analizie klinicznej,
- efekty długoterminowe:
  - efekty w zakresie przerywania leczenia, występowania nawrotów, uzyskiwane po upływie pierwszych 6 tygodni leczenia, na podstawie długoterminowych uwzględnionych w analizie klinicznej,



- o zmiana masy ciała, przy założeniu utrzymywania i kumulowania się niekorzystnego efektu uzyskiwanego na kolejnych SGA,
- o występowanie cukrzycy na podstawie niesystematycznego przeszukania literatury przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy.

W kolejnych podrozdziałach opisano efektywność i bezpieczeństwo LUR, substancji wchodzących w [REDAKTED] (ARI, OLA, RIS i QUE) oraz leków stosowanych w kolejnych linach leczenia (CLO, por. rozdz. 3.4).

### 3.2.1. Wpływ wzrostu masy ciała na występowanie powikłań długoterminowych

Wyniki opublikowanych badań naukowych wskazują, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych ma znaczący wpływ na zwiększenie masy ciała. Większość opublikowanych badań opisujących tę zależność oraz późniejsze powikłania związane ze wzrostem masy ciała dotyczy populacji dorosłych, jednak dostępne są również publikacje wskazujące, że podobny wpływ ma miejsce w populacji młodzieży (Holt 2019 [25], Morrato 2010 [26], Andrade 2011 [27]). Dowody naukowe wskazują, że przyjmowanie SGA wiąże się ze zróżnicowanym wpływem na wzrost masy ciała – najmniejszy wpływ w tym zakresie wykazują LUR i ARI, natomiast największy OLA oraz CLO (Cason 2019 [28], Holt 2019 [25]). Wzrost masy ciała wiąże się nie tylko z niekorzystnym wpływem na jakość życia, ale również zwiększa ryzyko występowania innych powikłań takich jak cukrzyca, a w dalszej konsekwencji szeregu powikłań sercowo-naczyniowych. Jak wskazano w literaturze, pacjenci poniżej 40 r.ż. chorujący na schizofrenię narażeni są na ryzyko rozwoju wczesnej cukrzycy typu 2, która jest chorobą szybko postępującą oraz powodującą powikłania mikro- i makronaczyniowe [28]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy jest zróżnicowane w zależności od stosowanego leku z grupy SGA, co najprawdopodobniej wiąże się z wpływem tych leków na zmianę masy ciała. Najwyższe ryzyko cukrzycy występuje wśród pacjentów stosujących OLA, a najniższe wśród pacjentów stosujących LUR i ARI [25].

W niniejszej analizie uwzględniono wpływ wzrostu masy ciała na wystąpienie cukrzycy, natomiast konserwatywnie pominięto ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W przyjętym, 3 letnim horyzoncie czasowym analizy, powikłania te nie będą miały istotnego znaczenia. Przyjęte podejście jest zgodne z innymi zidentyfikowanymi modelami ekonomicznymi dla schizofrenii, w szczególności analizami ekonomicznymi ocenianymi przez AOTMiT [4, 12, 29].

### 3.2.2. Efekty krótkoterminowe

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby uwzględniono następujące krótkoterminowe efekty zdrowotne:

- przerwanie leczenia,
- wzrost masy ciała.

### 3.2.2.1. Przerwanie leczenia

Efektywność interwencji w zakresie przerywania leczenia w okresie 6 tygodni leczenia określono na podstawie wyników badania Goldmann 2017 [14] (tj. badania RCT dla LUR, skąd zaczerpnięto wyniki dla PLC) oraz przedstawionych w analizie klinicznej [1] wyników porównania pośredniego wykonanego metodą MTC (Tabela 6). Takie podejście podyktowane jest strukturą modelu ekonomicznego, gdzie efektywność terapii określa się poprzez wprowadzenie stosownych wartości OR względem PLC.

Zgodnie z badaniem Goldmann 2017 odsetek pacjentów przerywających leczenie w grupie PLC wyniósł 17,7%. Wyniki porównania pośredniego LUR z substancjami uwzględnionymi w ramach SOC w zakresie przerywania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Przerwanie leczenia po 6. tygodniach – wyniki porównania LUR z substancjami wchodzącymi w skład SOC

Porównanie LUR vs	Przerwanie leczenia OR [95% CI]
ARI	<b>0,28 [0,10; 0,76]</b>
OLA	1,58 [0,60; 4,22]
RIS	1,52 [0,59; 3,92]
QUE	1,17 [0,49; 2,82]

W analizie uwzględniono jedynie istotne statystycznie różnice między LUR i substancjami uwzględnionymi w ramach SOC, co oznacza, że uwzględniono niższe ryzyko przerywania leczenia LUR względem ARI, natomiast dla OLA, RIS i QUE przyjęto, że ryzyko przerywania leczenia jest na poziomie ryzyka dla LUR.

Biorąc pod uwagę strukturę modelu ekonomicznego konieczne jest określenie OR dla poszczególnych interwencji względem PLC. W poniższej tabeli zestawiono stosowne OR na podstawie wyników analizy klinicznej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Wyniki porównania dla przerywania leczenia – OR względem PLC – dane przyjęte w analizie

Porównanie	Przerwanie leczenia OR [95% CI]
LUR vs PLC	0,53 [0,28; 1,03]
ARI vs PLC	1,86 [0,90; 4,19]
OLA vs PLC	0,53 [0,28; 1,03] <sup>a</sup>
RIS vs PLC	0,53 [0,28; 1,03] <sup>a</sup>
QUE vs PLC	0,53 [0,28; 1,03] <sup>a</sup>
SOC vs PLC	1,016

a) ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka przerywania leczenia między LUR a OLA, RIS i QUE przyjęto, że OR równy jest wartości OR dla porównania LUR vs PLC

W przypadku CLO stosowanej w kolejnych liniach leczenia ryzyko przerwania leczenia określono na podstawie wyników MTC opublikowanej w badaniu Arango 2019 (a więc na podstawie tego samego źródła danych jak przyjęto dla SOC). Różnica w zakresie przerywania leczenia między LUR i CLO była nieistotna statystycznie, więc przyjęto, zgodnie z metodyką zastosowaną dla substancji wchodzących w skład SOC, że ryzyko przerwania leczenia CLO jest na poziomie ryzyka przerwania leczenia dla LUR.

W poniższej tabeli zestawiono prawdopodobieństwa przerwania leczenia po 6 tygodniach przyjęte w analizie (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 6 tygodniach – dane przyjęte w analizie

Grupa	Substancja	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia po 6 tygodniach
Interwencja	LUR	10,2%
	ARI	28,6%
Komparator	OLA	10,2%
	RIS	10,2%
	QUE	10,2%
	SOC	17,9%
	Leki stosowane w kolejnych liniach	CLO

### 3.2.2.2. Zmiana masy ciała

Efektywność interwencji w zakresie zmiany masy ciała w okresie 6 tygodni leczenia określono na podstawie wyników badania Goldmann 2017 [14] oraz przedstawionych w analizie klinicznej [1] wyników porównania pośredniego wykonanego metodą MTC (Tabela 9). Takie podejście podyktowane jest strukturą modelu ekonomicznego, gdzie efektywność terapii określa się poprzez wprowadzenie stosownych wartości MD (średnia różnica, *mean difference*) względem PLC.

Zgodnie z badaniem Goldmann 2017 wzrost masy ciała w grupie PLC wyniósł 0,05 kg. Wyniki porównania pośredniego LUR z substancjami uwzględnionymi w ramach SOC w zakresie wzrostu masy ciała zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Zmiana masy ciała – wyniki porównania LUR z substancjami wchodzącymi w skład SOC

Porównanie LUR vs	Zmiana w masie ciała MD [95% CI]
ARI	-0,15 [0,88; 0,58]
OLA	-3,62 [-4,84; -2,41]
RIS	-1,16 [-2,14; -0,17]
QUE	-2,13 [-3,20; -1,08]

W analizie uwzględniono jedynie istotne statystycznie różnice między LUR i substancjami uwzględnionymi w ramach SOC, co oznacza, że uwzględniono niższy wzrost masy ciała LUR względem OLA, RIS i QUE, natomiast dla ARI przyjęto, że wielkość wzrostu masy ciała jest na poziomie LUR.

Biorąc pod uwagę strukturę modelu ekonomicznego konieczne jest określenie MD dla poszczególnych interwencji względem PLC. W poniższej tabeli zestawiono stosowne MD na podstawie wyników analizy klinicznej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Wyniki porównania dla wzrostu masy ciała – MD względem PLC

Porównanie	Zmiana w masie ciała MD [95% CI]
LUR vs PLC	0,28 [-0,26; 0,82]
ARI vs PLC	0,28 [-0,26; 0,82] <sup>a</sup>
OLA vs PLC	3,90 [2,80; 4,99]
RIS vs PLC	1,43 [0,60; 2,26]
QUE vs PLC	2,41 [1,51; 3,32]
SOC vs PLC	1,89

a) ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wzrostu masy ciała między LUR i ARI przyjęto, że MD równa jest wartości MD dla porównania LUR vs PLC

W przypadku CLO stosowanej w kolejnych liniach leczenia wzrost masy ciała określono na podstawie wyników MTC opublikowanej w badaniu Arango 2019 (a więc na podstawie tego samego źródła danych jak przyjęto dla komparatora). Różnica w zakresie wzrostu masy ciała między LUR i CLO była nieistotna statystycznie (MD = -3,81 [-8,03; 0,42]), co jest związane z bardzo szerokim przedziałem ufności (znacznie szerszym niż dla pozostałych porównań). Biorąc pod uwagę udowodniony niekorzystny wpływ CLO na masę ciała [25, 28], pomimo braku istotności statystycznej porównania LUR vs CLO w Arango 2019 w tym zakresie, w analizie uwzględniono różnicę uzyskaną w badaniu Arango 2019 (MD = 4,08 dla porównania CLO vs PLC).

W poniższej tabeli zestawiono wielkości wzrostu masy ciała po 6 tygodniach przyjęte w analizie (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Wzrost masy ciała po 6 tygodniach – dane przyjęte w analizie

Grupa	Substancja	Wzrost masy ciała po 6 tygodniach
Interwencja	LUR	0,33 kg
	ARI	0,33 kg
Komparator	OLA	3,95 kg
	RIS	1,48 kg

Grupa	Substancja	Wzrost masy ciała po 6 tygodniach
	<b>QUE</b>	2,46 kg
	<b>SOC</b>	<b>1,94 kg</b>
<b>Leki stosowane w kolejnych liniach</b>	<b>CLO</b>	<b>4,13 kg</b>

Wystąpienie kosztów i zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia w wyniku zwiększenia masy ciała w modelu jest uzależnione od spełnienia warunku przekroczenia progu  $\geq 7\%$  zmiany masy ciała. Wartość 7% była raportowana w wielu badaniach klinicznych jako klinicznie istotna zmiana masy ciała (np. w Goldmann 2017). Próg ten został przyjęty również w innych analizach ekonomicznych w schizofrenii [4, 5, 12]. W celu oszacowania odsetka pacjentów spełniających ten warunek założono rozkład normalny dla zmiany masy ciała oraz przyjęto, że 7% zmiana masy ciała wynosi 4,41 kg (w analizie podstawowej, bazując na średniej masie ciała przyjętej w analizie, por. rozdz. 3.1). Wartości SD przyjęto dla poszczególnych interwencji na podstawie wartości SD raportowanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej Arango 2019 (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała**

Grupa	Substancja	SD dla zmiany masy ciała	Źródło
<b>Interwencja</b>	<b>LUR</b>	<b>2,07</b>	Goldmann 2017 [14]
	<b>ARI</b>	2,07	Przyjęto jak dla LUR ze względu na brak różnic między LUR i ARI w zakresie wzrostu masy ciała
<b>Komparator</b>	<b>OLA</b>	3,41	Kryzhanovskaya 2009 [15], Shaw 2006 [21]
	<b>RIS</b>	2,39	Oszacowanie własne <sup>a</sup>
	<b>QUE</b>	2,70	Findling 2012 [18]
	<b>SOC</b>	<b>2,69</b>	Średnia z ARI, OLA, RIS i QUE
<b>Leki stosowane w kolejnych liniach</b>	<b>CLO</b>	<b>6,21</b>	Shaw 2006, Kumra 1996 [22]

a) ze względu na brak danych dot. SD w badaniach dla RIS, SD dla RIS wyznaczono jako średnią z SD dla LUR i QUE, tj. leku o bardziej korzystnym wpływie na masie ciała (LUR) i leku o bardziej negatywnym wpływie (QUE) w porównaniu do RIS pomijając przy tym leki cechujące się najbardziej negatywnym wpływem (OLA i CLO)

W poniższej tabeli (Tabela 13) zestawiono prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała oszacowane przy uwzględnieniu powyższych założeń odnośnie rozkładu normalnego dla zmiany masy ciała oraz średnich zmian masy ciała i SD.

**Tabela 13.**  
**Prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała**

Grupa	Substancja	Średnia zmiana masy ciała <sup>a</sup>	Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała <sup>b</sup>	Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała
<b>Interwencja</b>	<b>LUR</b>	0,33 kg	2,07 kg	<b>2,44%</b>
<b>Komparator</b>	<b>ARI</b>	0,33 kg	2,07 kg	2,44%

Grupa	Substancja	Średnia zmiana masy ciała <sup>a</sup>	Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała <sup>b</sup>	Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała
	<b>OLA</b>	3,95 kg	3,41 kg	44,63%
	<b>RIS</b>	1,48 kg	2,39 kg	10,96%
	<b>QUE</b>	2,46 kg	2,70 kg	23,51%
	<b>SOC</b>	1,94 kg	2,63 kg	<b>17,37%</b>
<b>Leki stosowane w kolejnych liniach</b>	<b>CLO</b>	4,13 kg	6,21 kg	<b>48,20%</b>

a) por. Tabela 11; b) por. Tabela 12

Odsetki pacjentów z klinicznie istotnym przyrostem masy ciała ( $\geq 7\%$ ) w badaniu Goldman 2017 wyniosły 1,9% w grupie LUR w dawce 40 mg/dobę i 2,8% w grupie LUR w dawce 80 mg/dobę, a zatem były zbliżone od odsetka przyjętego dla LUR w niniejszej analizie. Podobnie w innych analizach, w których raportowano odsetki pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem masy ciała wyniki były zbliżone do przyjętych w niniejszej analizie, tj. dla QUE odpowiedni odsetek w badaniu Findling 2012 wyniósł 23,2% (QUE w dawce 400 mg) i 18,2% (QUE w dawce 800 mg), natomiast dla OLA odsetek ten w badaniu Kryzhanovskaya 2009 wyniósł 45,8%.

W przypadku zmiany stosowanego leku założono, że efekt związany ze wzrostem masy ciała ulega kumulacji, tzn. średni wzrost masy ciała jest szacowany jako zsumowane wartości wzrostów dla leku stosowanego w danym momencie oraz leków stosowanych wcześniej od momentu rozpoczęcia symulacji w modelu. Takie założenie jest uzasadnione biorąc pod uwagę, że uwzględnione w analizie dane odnośnie wzrostu masy ciała oparte są na wynikach badań, w których pacjenci mogli wcześniej być leczeni innymi lekami antypsychotycznymi (przykładowo w badaniu Goldman 2017 dla LUR 83% pacjentów stosowało wcześniej leki przeciwpsychotyczne), co w konsekwencji oznacza, że raportowane przyrosty masy ciała nie stanowią przyrostów względem wartości średniej w populacji, ale względem wartości masy ciała jaka występowała przed włączeniem analizowanego leku. Ponadto początkowa masa ciała w badaniach klinicznych dla ocenianych interwencji wynosiła średnio 63 kg, co biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w badaniach (15 lat) jest wartością wyższą niż przeciętna masa ciała w tej populacji [23], co potwierdza, że raportowane w badaniach przyrosty masy ciała spowodowane stosowanymi SGA stanowią dodatkowy wzrost powyżej wysokiego poziomu związanego z wcześniejszym leczeniem.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, że populację docelową stanowi młodzież, u której następuje naturalny wzrost masy ciała wraz z wiekiem. W analizie odstąpiono od modelowania naturalnego wzrostu masy ciała ze względu na fakt, że raportowane w badaniach i uwzględnione w analizie przyrosty masy ciała związane z SGA dotyczyły pacjentów, dla których średni wiek wynosił 15 lat. W celu precyzyjnego oszacowania odsetków pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem masy ciała przyrosty te powinny być odnoszone do początkowej masy ciała z badań klinicznych. Odniesienie przyrostów uzyskiwanych przez pacjentów leczonych SGA o średnim wieku 15 lat do masy ciała pacjentów w starszym wieku powodowałoby niedoszacowanie wielkości efektu SGA i zaniżenie

odsetka pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem masy ciała. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono wyższą wartość dla początkowej masy ciała na poziomie odpowiadającym pacjentom w wieku 17 lat (por. rozdz. 3.1). Wariant taki stanowi skrajne podejście do aspektu przyrostu masy ciała wraz z wiekiem (zamiast przyrostu zakłada się maksymalny poziom masy ciała w całym horyzoncie analizy) i ma charakter konserwatywny jako, że rozważana jest wówczas maksymalnie zawyżona początkowa masa ciała, a przyrosty związane ze stosowaniem poszczególnych SGA pozostają na poziomie przyjętym w analizie podstawowej.

### 3.2.3. Efekty długoterminowe

W celu przeprowadzenia modelowania przebiegu choroby uwzględniono następujące długoterminowe efekty zdrowotne:

- przerwanie leczenia,
- występowanie nawrotów,
- wzrost masy ciała,
- występowanie cukrzycy.

Ze względu na brak długoterminowych badań umożliwiających porównanie efektywności LUR i substancji uwzględnionych w ramach SOC założono, że w przypadku przerwania leczenia po upływie 6 tygodni leczenia oraz ryzyko wystąpienia nawrotów jest jednakowe dla LUR i wszystkich składowych SOC.

W celu określenia prawdopodobieństw przerwania leczenia oraz wystąpienia nawrotu wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera raportowane w badaniach długoterminowych włączonych do analizy klinicznej włączono jedno takie badanie (Correll 2017 [30]), które w konsekwencji zostało uwzględnione w niniejszej analizie. Celem badania Correll 2017 (randomizowane badanie kliniczne) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ARI jako terapii podtrzymującej w populacji młodzieży ze schizofrenią w wieku 13-17 lat.

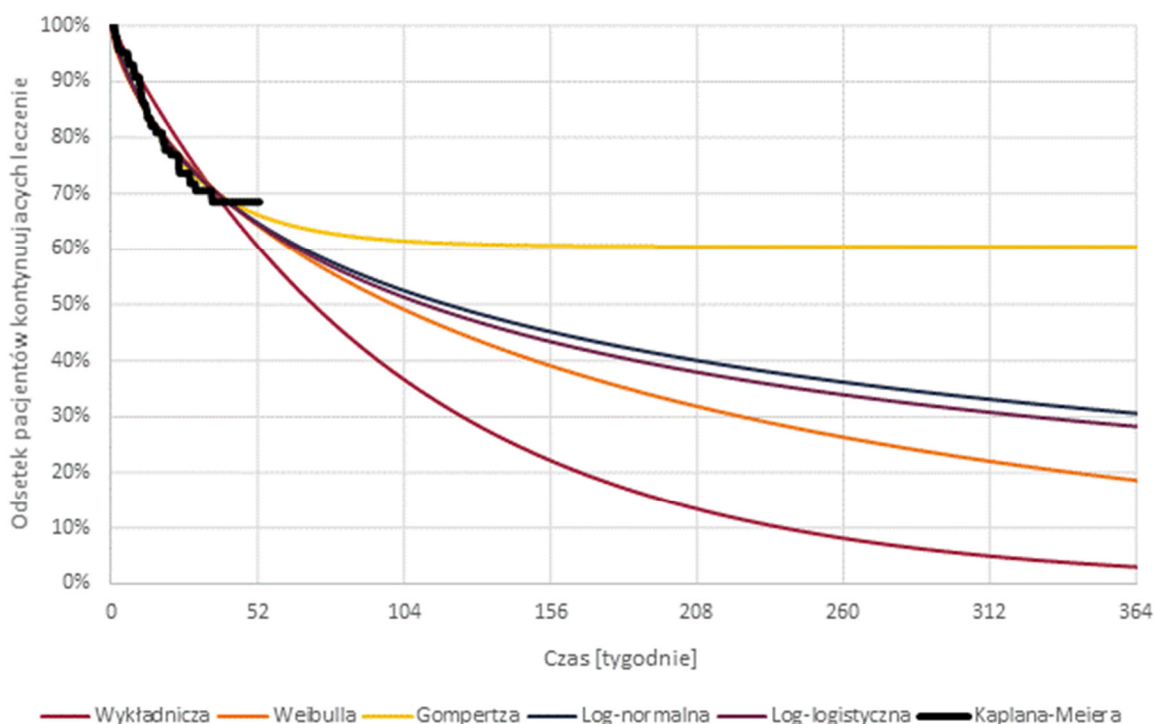
W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie czasowym analizy konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji krzywych raportowanych w badaniu Correll 2017. W tym celu do krzywych z badania dopasowano krzywe parametryczne o rozkładzie: wykładniczym, Weibulla, Gompertza, log-normalnym i log-logistycznym. Ocenę dopasowania krzywych przeprowadzono w oparciu o kryterium informacyjne Akaikego (AIC, *ang. Akaike Information Criterion*) i bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (BIC, *ang. Bayesian Information Criterion*).

Ponadto brano pod uwagę wizualny przebieg krzywej względem danych z badania oraz przebieg krzywej w dalszym horyzoncie czasowym.

### 3.2.3.1. Przerwanie leczenia

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą czasu trwania leczenia ARI raportowaną w badaniu Correll 2017 oraz dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 1), natomiast w kolejnej tabeli (Tabela 14) zestawiono wartości AIC i BIC.

**Wykres 1.**  
Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia – dopasowane krzywe



**Tabela 14.**  
Wartości AIC i BIC dla czasu trwania leczenia

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	-3474	-3464
Weibulla	-4383	-4369
Gompertza	-5145	-5131
Log-normalny	-4715	-4700
Log-logistyczny	-4533	-4518

Wizualna ocena krzywych w horyzoncie badania wskazuje, że oprócz krzywej wykładniczej są one dobrze dopasowane do krzywej Kaplan-Meiera. Najniższą wartość parametrów AIC i BIC uzyskano dla krzywej Gompertza, jednak krzywa ta cechuje się niewiarygodnym klinicznie przebiegiem w dłuższym okresie (krzywa ulega stabilizacji od ok. 156. tygodnia). W konsekwencji, wyboru dokonano spośród 3 wiarygodnych klinicznie krzywych, tj. log-normalnej, log-logistycznej i Weibulla. W analizie

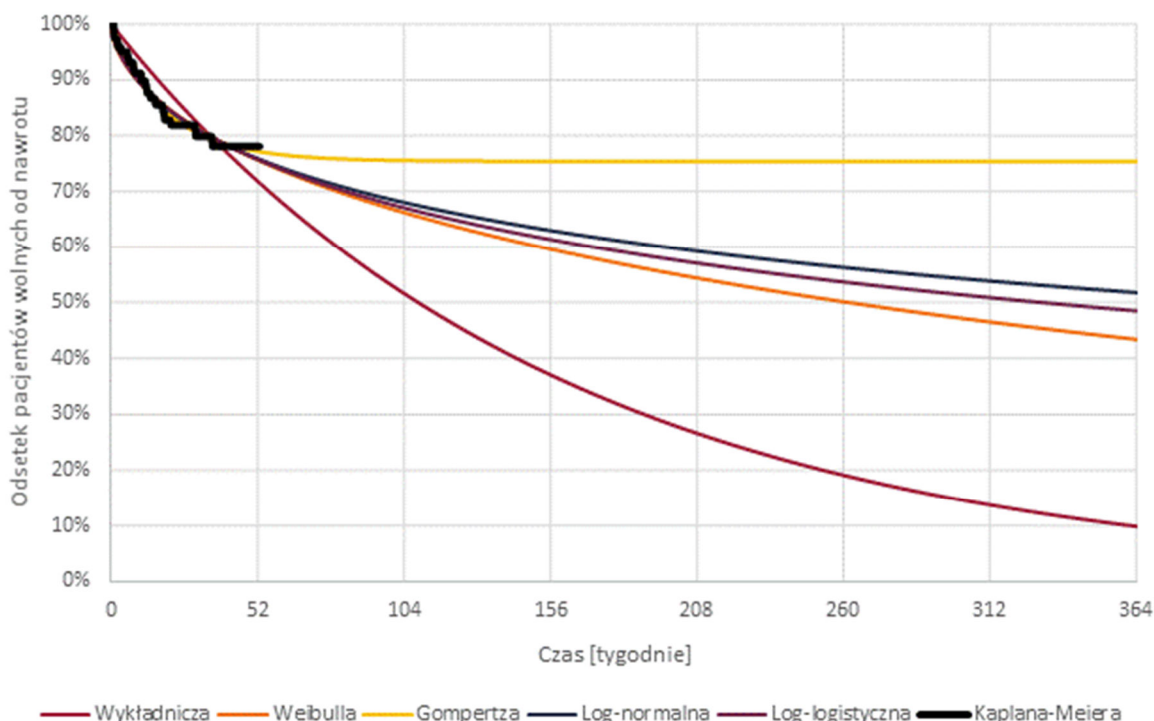


podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną, gdyż stanowi ona najlepsze dopasowanie spośród rozważanych krzywych (mierzone w skali AIC i BIC). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla, gdyż przebieg krzywej log-logistycznej jest zbliżony do krzywej log-normalnej, co oznacza, że jej uwzględnienie miałyby marginalny wpływ na wyniki oszacowań.

### 3.2.3.2. Występowanie nawrotów

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą czasu trwania leczenia ARI raportowaną w badaniu Correll 2017 oraz dopasowane krzywe parametryczne (Wykres 2), natomiast w kolejnej tabeli (Tabela 15) zestawiono wartości AIC i BIC.

**Wykres 2.**  
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu – dopasowane krzywe



**Tabela 15.**  
Wartości AIC i BIC dla występowania nawrotów

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	-3739	-3729
Weibulla	-5429	-5415
Gompertza	-6615	-6601
Log-normalny	-5713	-5698
Log-logistyczny	-5525	-5510

Wizualna ocena krzywych w horyzoncie badania wskazuje, że oprócz krzywej wykładniczej są one dobrze dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera. Najniższą wartość parametrów AIC i BIC uzyskano dla krzywej Gompertza, jednak krzywa ta cechuje się niewiarygodnym klinicznie przebiegiem w dłuższym okresie (krzywa ulega stabilizacji od ok. 104. tygodnia). W konsekwencji, wyboru dokonano spośród 3 wiarygodnych klinicznie krzywych, tj. log-normalnej, log-logistycznej i Weibulla. W analizie podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną, gdyż stanowi ona najlepsze dopasowanie spośród rozważanych krzywych (mierzone w skali AIC i BIC). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla, gdyż przebieg krzywej log-logistycznej jest zbliżony do krzywej log-normalnej, co oznacza, że jej uwzględnienie miałoby marginalny wpływ na wyniki oszacowań.

### **3.2.3.3. Zmiana masy ciała**

W analizie założono, że wzrost masy ciała uzyskiwany w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia utrzymuje się przez cały okres leczenia danym lekiem. Szczegółowy opis przyjętego podejścia odnośnie zmiany masy ciała przedstawiono w rozdz. 3.2.2.2.

### **3.2.3.4. Ryzyko wystąpienia cukrzycy**

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie oceniano wpływu stosowanych leków na wystąpienie cukrzycy. W celu określenia ryzyka wpływu stosowanego leczenia na występowanie cukrzycy wykorzystano wyniki publikacji Galling 2016 [31]. W ramach tej publikacji przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę badań oceniających ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne. Uwzględniono przy tym badania dotyczące pacjentów w wieku od 2 do 24 lat, zatem szerszej populacji niż uwzględniona w niniejszej analizie. Niemniej jednak średni wiek pacjentów w odnalezionych badaniach wyniósł 14 lat, zatem był zbliżony do przyjętego w obliczeniach średniego wieku pacjentów (15 lat, por. rozdz. 3.1). W wyniku przeprowadzonej metaanalizy autorzy publikacji określili ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów w wieku od 2 do 24 lat stosujących leki przeciwpsychotyczne na poziomie 3,09 przypadków na 1000 pacjento-lat. Nie podano wyników dla poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, aczkolwiek wskazano, że wśród czynników istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 jest stosowanie OLA.

Na potrzeby analizy konieczne było określenie ryzyka wystąpienia cukrzycy w zależności od stosowanego leku. Przyjęto, że względny efekt wystąpienia cukrzycy odpowiada względnemu efektowi wystąpienia zwiększonej masy ciała. Jako bazowe prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy przyjęto przy tym wartość 3,09 na 1000 pacjento-lat zgodnie z wynikami badania Galling 2016, przy czym ze względu na brak szczegółowych danych dla poszczególnych leków prawdopodobieństwo to przypisano pacjentom leczonym OLA. Zastosowane podejście ma charakter konserwatywny jako, że prowadzi do zaniżenia ryzyka wystąpienia cukrzycy dla OLA i w konsekwencji dla wszystkich uwzględnionych leków, a zatem do niedoszacowania korzyści wynikających z zastosowania LUR. Metodyka obliczeń wiążąca ryzyko wystąpienia cukrzycy z ryzykiem wystąpienia wzrostu masy ciała

została zastosowana również w innych analizach ekonomicznych dla schizofrenii [4, 12]. W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione OR dla prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy względem OLA (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Ilorazy szans dla prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy

Grupa	Lek	Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała	OR dla wystąpienia cukrzycy względem OLA
Interwencja	LUR	2,44%	0,03
	ARI	2,44%	0,03
Komparator	OLA	44,63%	1
	RIS	10,96%	0,15
	QUE	23,51%	0,38
	SOC	17,37%	0,26
	Leki stosowane w kolejnych liniach	CLO	48,20%

Prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy dla poszczególnych leków uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy (6-tygodniowe)

Grupa	Lek	Prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy (6-tygodniowe)
Interwencja	LUR	<b>0,001%</b>
	ARI	0,001%
Komparator	OLA	0,036%
	RIS	0,005%
	QUE	0,014%
	SOC	<b>0,009%</b>
	Leki stosowane w kolejnych liniach	CLO

### 3.3. Śmiertelność

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności w populacji młodzieży, przeprowadzono przeszukanie niesystematyczne Internetu. W ramach przeszukania nie odnaleziono danych dla populacji w wieku powyżej 13 lat, dlatego do dalszej analizy włączono dane z publikacji dla dorosłych.

Odnaleziono dwie publikacje Brown 2010 [32] oraz Tanskanen 2018 [33]. Badanie Brown 2010 zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. Wzięło w nim udział 370 osób chorych na schizofrenię w wieku 16-65 lat, których obserwowano przez okres 25 lat. W badaniu określono standaryzowany

współczynnik śmiertelności (SMR), który oszacowano przez podzielenie liczby zaobserwowanych zgonów przez liczbę spodziewanych zgonów według ryzyka populacyjnego i pomnożenie przez 100 (Tabela 18). Publikacja Tanskanen 2018 [33], to 30-letnie badanie krajowe przeprowadzone w Finlandii. Populacja docelowa badania to osoby w wieku od 16 r.ż., które zidentyfikowano na podstawie danych Urzędu Statystycznego Finlandii. W publikacji Tanskanen 2018 zbadano śmiertelność, wiek w chwili śmierci oraz przyczyny zgonów wśród osób, u których zdiagnozowano schizofrenię oraz w populacji ogólnej w Finlandii w latach 1984-2014. Standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR) wynosił 2,6 w 1984 r. i 2,7 w 2014 r (Tabela 19). W obu badaniach raportowano standardowe współczynniki śmiertelności (SMR). Ze względu na porównywalne wartości SMR w badaniu Brown 2010 oraz Tanskanen 2018, ostatecznie do analizy zdecydowano się włączyć nowszą publikację Tanskanen 2018 [33]. Ze względu na niewielką różnicę w wartościach raportowanych publikacjach odstąpiono od przeprowadzenia analizy wrażliwości.

**Tabela 18.**  
Zwiększenie ryzyka zgonu względem ryzyka populacyjnego dla chorych na schizofrenię (Brown 2010)

Grupa	SMR <sup>a</sup>	95% CI
Kobiety	2,83	2,21; 3,56
Mężczyźni	2,94	2,37; 3,61

a) SMR z publikacji podzielono przez 100 = liczba obserwowanych zdarzeń/liczba spodziewanych zgonów

**Tabela 19.**  
Standaryzowany współczynnik śmiertelności - Tanskanen 2018

Grupa	1984	2014
	SMR	
Ogółem	2,6	2,7

Wartości populacyjnego ryzyka zgonu dla Polski pochodziły z tablic trwania życia z 2019 roku opublikowanych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [34]) i zaprezentowane zostały w poniższej tabeli (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,003910	0,003660	51	0,007010	0,002640
1	0,000270	0,000210	52	0,007680	0,002880
2	0,000180	0,000140	53	0,008400	0,003170
3	0,000120	0,000100	54	0,009210	0,003500
4	0,000100	0,000080	55	0,010130	0,003890
5	0,000090	0,000080	56	0,011170	0,004340
6	0,000090	0,000080	57	0,012310	0,004850
7	0,000090	0,000090	58	0,013530	0,005430

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
8	0,000090	0,000090	59	0,014800	0,006060
9	0,000090	0,000090	60	0,016130	0,006720
10	0,000090	0,000090	61	0,017540	0,007390
11	0,000100	0,000090	62	0,019070	0,008080
12	0,000110	0,000090	63	0,020750	0,008800
13	0,000130	0,000110	64	0,022550	0,009580
14	0,000180	0,000130	65	0,024410	0,010440
15	0,000250	0,000150	66	0,026250	0,011370
16	0,000350	0,000180	67	0,028040	0,012390
17	0,000470	0,000210	68	0,029780	0,013490
18	0,000600	0,000230	69	0,031550	0,014690
19	0,000700	0,000240	70	0,033420	0,016030
20	0,000770	0,000230	71	0,035480	0,017520
21	0,000820	0,000230	72	0,037780	0,019210
22	0,000860	0,000230	73	0,040290	0,021050
23	0,000900	0,000230	74	0,043130	0,023120
24	0,000950	0,000240	75	0,046290	0,025370
25	0,001000	0,000250	76	0,049800	0,027760
26	0,001040	0,000250	77	0,053710	0,030370
27	0,001090	0,000260	78	0,058130	0,033380
28	0,001150	0,000280	79	0,063310	0,037100
29	0,001230	0,000300	80	0,069460	0,041860
30	0,001320	0,000320	81	0,076740	0,047940
31	0,001420	0,000350	82	0,085410	0,055640
32	0,001520	0,000380	83	0,095060	0,064630
33	0,001610	0,000410	84	0,105150	0,074410
34	0,001700	0,000450	85	0,115280	0,084530
35	0,001790	0,000500	86	0,125170	0,094710
36	0,001890	0,000550	87	0,135010	0,104970
37	0,002010	0,000600	88	0,145210	0,115630
38	0,002140	0,000660	89	0,156240	0,127110
39	0,002290	0,000730	90	0,168380	0,139620
40	0,002470	0,000800	91	0,182170	0,153860
41	0,002680	0,000890	92	0,196810	0,169070
42	0,002930	0,001000	93	0,212300	0,185280
43	0,003210	0,001130	94	0,228640	0,202470
44	0,003530	0,001270	95	0,245820	0,220650

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,003890	0,001440	96	0,263840	0,239790
46	0,004300	0,001610	97	0,282670	0,259880
47	0,004750	0,001800	98	0,302290	0,280880
48	0,005260	0,002000	99	0,322670	0,302760
49	0,005810	0,002200	100	0,343770	0,325460
50	0,006390	0,002410	-	-	-

### 3.4. Kolejne linie leczenia

W przypadku przerwania leczenia po pierwszych 6 tygodniach lub wystąpienia nawrotu przyjęto, że następuje zmiana stosowanego leku (por. rozdz. 2.2). W modelu uwzględniono możliwość zastosowania łącznie 4 kolejnych substancji. Określając sekwencje leczenia przyjęto następujące założenia:

[Redacted content]

Tabela 21.  
Sekwencje leczenia – założenia przyjęte w analizie

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia młodzieży ze schizofrenią, dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [35]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział A.1.2).

W ramach przeszukania nie odnaleziono publikacji raportujących użyteczność stanów zdrowia dla grupy pacjentów poniżej 18 r.ż. W związku z brakiem danych dla populacji młodzieży, poszukiwano danych dla dorosłych. W tym celu wykorzystano przegląd analiz użyteczności z analizy ekonomicznej dla LUR dla dorosłych pacjentów [4], który jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji), nie budzi wątpliwości metodologicznych i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, a zatem spełnia Wytyczne AOTMiT [36] pozwalające na zaniechanie dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Niemniej jednak dodatkowo przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed dla lat 2018-2020, w wyniku którego odnaleziono jedną publikację Aceituno 2020 [37]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdział A.1.2).

Ostatecznie do dalszej analizy włączono trzy publikacje: Aceituno 2020 oraz badania odnalezione w ramach analizy ekonomicznej dla LUR u dorosłych, tj. Briggs 2008 [38], Lenert 2004 [39] i NICE 2014 [40] (w publikacji NICE 2014 wykorzystano dane opublikowane w badaniu Lenert 2004, stąd też została ona pominięta w dalszych rozważaniach).

W publikacji Aceituno 2020 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy publikacji raportujących wartości użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii. Do przeglądu systematycznego włączono 54 badania z łączną liczbą uczestników równą 87 335 osób. W 17 badaniach (2 444 osób) zastosowano bezpośrednio metody pomiaru użyteczności, a w pozostałych pośrednio. Najczęściej stosowaną metodą były SG (ang. *standard gamble*) – 11 badań, TTO (ang. *time trade-off*) – 9 badań i VAS (ang. *visual analogue scale*) – 5 badań. Na podstawie odnalezionych badań określono średnie wartości użyteczności uzyskane metodą SG dla stanów zdrowia łagodne, umiarkowane i ciężkie objawy schizofrenii. Dla pozostałych metod pomiaru nie było możliwości uzyskania średnich użyteczności z podziałem na stopień ciężkości objawów, a jedynie ogółem dla pacjentów ze schizofrenią. W przeglądzie Aceituno 2020 uwzględnione zostały również badania włączone do niniejszej analizy, tj. Briggs 2008 i Lenert 2004. Pozostałe badania z przeglądu Aceituno 2020 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż nie raportowano w nich wartości użyteczności dla stanów zdrowia z niniejszego modelu. W poniższej tabeli zestawiono wyniki raportowane w publikacji Aceituno 2020 na podstawie metod bezpośrednich (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Użyteczności stanów zdrowia – Aceituno 2020**

Parametr	Wartość użyteczności (95% CI)
Użyteczność stanu łagodnego	0,79 (0,70-0,88)
Użyteczność stanu umiarkowanego	0,69 (0,54-0,85)



Parametr	Wartość użyteczności (95% CI)
<b>Użyteczność stanu ciężkiego</b>	0,34 (0,13-0,56)

W publikacji Briggs 2008, użyteczności stanów zdrowia wyznaczone zostały metodą TTO. W badaniu brali udział, pacjenci ze stabilną schizofrenią w wieku 21-64 lata (50 pacjentów) oraz osoby zdrowe z populacji ogólnej (75 osób). Uczestnicy badania oceniali użyteczności wszystkich uwzględnionych stanów zdrowia na podstawie zaprezentowanych przez autorów badania opisów stanów. Wyniki zostały następnie przedstawione w postaci średnich wartości użyteczności oddzielnie uzyskanych w grupie pacjentów i osób zdrowych. Ponadto zastosowano model regresyjny w celu zbadania wpływu na uzyskane odpowiedzi uwzględnionych grup (pacjentów vs osób zdrowych) oraz parametrów demograficznych, a następnie przeprowadzono regresję typu „*parsimonius regression*”, w ramach której nie uwzględniono zmiennych o nieistotnym statystycznie wpływie. Oszacowane wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Spośród czterech raportowanych zestawów użyteczności przedstawionych w badaniu, do dalszej analizy wykorzystano wartości użyteczności wyznaczone przez zastosowanie modelu regresyjnego typu „*parsimonius regression*” jako najbardziej zaawansowanego podejścia do analizy zebranych danych. Zestaw ten został wykorzystany w innych analizach dla schizofrenii ocenianych przez AOTMiT [5]. Wybór wspomnianego zestawu nie jest znaczący z punktu widzenia wyników modelowania, ponieważ różnice pomiędzy użytecznościami poszczególnych stanów są niemal jednakowe w ramach każdego z prezentowanych w publikacji zestawów danych.

**Tabela 25.**  
**Użyteczności stanów zdrowia - Briggs 2008**

Parametr	Średnia wartość użyteczności (SE) – pacjenci	Średnia wartość użyteczności (SE) – populacja ogólna	Różnica użyteczności (SE), <i>unrestricted regression</i>	Różnica użyteczności (SE), <i>parsimonius regression</i>	Przyjęta wartość użyteczności <sup>a</sup>
<b>Użyteczność stanu stabilnego</b>	0,919 (0,023)	0,865 (0,021)	0,794 (0,062)	0,856 (0,021)	0,856
<b>Użyteczność stanu nawrót</b>	0,604 (0,042)	0,479 (0,033)	-0,355 (0,021)	-0,358 (0,025)	0,498
<b>Użyteczność z cukrzycą</b>	0,769 (0,036)	0,712 (0,028)	-0,151 (0,021)	-0,151 (0,019)	0,705
<b>Użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała</b>	0,825 (0,028)	0,779 (0,024)	-0,090 (0,021)	-0,089 (0,015)	0,767

a) oszacowane na podstawie wyników uzyskanych z zastosowanie metody „*parsimonius regression*”

W badaniu Lenert 2004 wzięli udział zdrowi wolontariusze (620 osób), którym przedstawiono opisy ośmiu stanów schizofrenii o różnym nasileniu objawów określonych na podstawie skali PANSS oraz pięciu działań niepożądanych typowych dla tej jednostki chorobowej. W badaniu mierzono użyteczność stanów zdrowia z wykorzystaniem bezpośrednich metod pomiaru preferencji SG oraz VAS. W poniższej tabeli zestawiono wyniki raportowane a badaniu Lenert 2014 (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Użyteczności stanów zdrowia - Lenert 2014**

Parametr	Wartość użyteczności
Użyteczność stanu łagodnego	0,88
Użyteczność stanu umiarkowanego	0,74-0,75
Użyteczność stanu ciężkiego	0,53-0,65
Użyteczność stanu bardzo ciężkiego	0,42
Użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała	0,928

Ostatecznie w ramach analizy podstawowej wykorzystano publikację Briggs 2008. Podobne podejście zastosowano w analizie ekonomicznej NICE [5], w której również użyteczności dla populacji dzieci określono na podstawie danych dla dorosłych korzystając z tej publikacji. Jednocześnie badanie Briggs 2008 jako jedyna publikacja raportuje dokładnie te stany zdrowia, które zostały wykorzystane w niniejszej analizie.

W ramach analizy wrażliwości rozważano uwzględnienie danych z publikacji Lenert 2004 oraz z przeglądu systematycznego Aceituno 2020. W związku z tym, że badanie Lenert 2004 zostało uwzględnione w ramach publikacji Aceituno 2020, w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przetestować jedynie średnie wartości z przeglądu systematycznego Aceituno 2020 (wartości uzyskane metodą SG, które uwzględniają również wyniki publikacji Lenert 2014). W ramach przeglądu Aceituno 2020 raportowano średnie wartości użyteczności dla stanów zdrowia łagodne, umiarkowane i ciężkie objawy schizofrenii. Na potrzeby analizy, przypisano zatem wartości dla stanu ciężkiego do stanu nawrót, a średnią z wartości dla stanów łagodnego i umiarkowanego do stanu stabilnego (Tabela 27).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ wzrostu masy ciała na jakość życia pacjentów. W analizie NICE 2010 [5] [REDACTED]

W związku z tym w ramach oceny analizy NICE 2010 przeprowadzonej przez *Evidence Review Group* testowano dwa alternatywne podejścia, w których zwiększono spadek użyteczności dla masy ciała o odpowiednio 10% i 20% w porównaniu z wartościami z badania Briggs 2008. Zgodnie z podejściem NICE w niniejszej analizie, w ramach analizy wrażliwości przetestowano także wymienione dwa scenariusze wpływu wzrostu masy ciała na jakość życia (Tabela 28).

### Podsumowanie wartości przyjętych w modelu

W poniższych tabelach zestawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej oraz analizach wrażliwości, (Tabela 27, Tabela 28).

**Tabela 27.**  
Wartości użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie



a) wartość średnia obliczona na podstawie wartości użyteczności dla stanu łagodnego i umiarkowanego

b) wartość użyteczności dla stanu ciężkiego przypisano do stanu nawrót

c) wartość określona na podstawie użyteczności dla stanu stabilnego z Aceituno 2020 oraz stosownego spadku użyteczności z Briggs 2008

**Tabela 28.**  
Wartości użyteczności dla wzrostu masy ciała – wartości przyjęte w analizie



a) spadek użyteczności wynikający ze zwiększenia masy ciała z badania Briggs 2008 powiększony o 10% zgodnie z analizą NICE 2010

b) spadek użyteczności wynikający ze zwiększenia masy ciała z badania Briggs 2008 powiększony o 20% zgodnie z analizą NICE 2010

### 3.6. Koszty

#### 3.6.1. Dawkowanie leków

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) u dzieci stosuje się następujące dawki preparatu Latuda®: od zalecanej dawki początkowej 37 mg do maksymalnie 74 mg. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną, czyli zakres dawek jest zróżnicowany w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej chorego. Lurazydon w dawkach 18,5 mg, 37 mg i 74 mg odpowiada 20 mg, 40 mg i 80 mg chlorowodoru lurazydonu. Zgodnie z WHO, DDD dla LUR wynosi 60 mg (chlorowodoru lurazydonu), jednakże jest to dobowo dawka leku uwzględniająca również dawki preparatu stosowane u dorosłych, gdzie maksymalna dawka wynosi 160 mg. Biorąc pod uwagę, że limit finansowania dla LUR refundowanego w populacji dorosłych określono w odniesieniu do limitowej dawki dobowej równej 1 tabletki [41] odstąpiono od analizy odsetków pacjentów stosujących poszczególne dawki LUR. Takie rozwiązanie zostało przyjęte pierwotnie w analizie ekonomicznej dla LUR stosowanego w populacji dorosłych [4]. Mając na uwadze powyższe w populacji pediatrycznej przyjęto takie samo założenie i określono dawkę dzienną LUR jako 1 tabletkę. Konsekwencją takiego założenia jest to, że cena każdego z wnioskowanych trzech opakowań leku jest taka sama.

W przypadku pozostałych SGA uwzględnionych w analizie (tj. ARI, OLA, RIS, QUE i CLO) limit finansowania jest ustalany w odniesieniu do DDD. W konsekwencji ich dawkowanie określono poprzez oszacowanie średniej liczby miligramów substancji stosowanych dziennie przez pacjentów. Stosowne wartości zaczerpnięto z długoterminowych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, ChPL oraz na podstawie DDD. W poniższych tabelach zestawiono dane z ChPL i DDD (Tabela 29) oraz średnie dawkowania pochodzące z badań klinicznych (Tabela 30).

**Tabela 29.**  
**Schemat dawkowania SGA oraz liczba DDD**

Substancja	Schemat dawkowania na podstawie ChPL	Liczba DDD
<b>ARI [42]</b>	Populacja $\geq$ 15 r.ż: od 10 do 30 mg/dobę, dawka zalecana 10 mg	15 mg
<b>OLA [43]</b>	Zalecana dawka początkowa u dorosłych: 10 mg/dobę, Zakres dawek od 5 do 20 mg/dobę	10 mg
<b>QUE [44]</b>	Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia: 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg (odpowiednio 1., 2., 3., 4. dzień), od dnia 4. Zwiększenie do dawki skutecznej od 300 do 450 mg/dobę. Zakres dawek od 150 mg do 750 mg.	400 mg
<b>RIS [45]</b>	Przeciętna, optymalna dawka terapeutyczna od 4 do 6 mg/dobę	5 mg
<b>CLO [46]</b>	Działanie przeciwpsychotyczne po podaniu dawek od 200 mg do 450 mg na dobę. Możliwe zwiększenie dawki do uzyskania dawki dobowej do 900 mg.	300 mg

**Tabela 30.**  
**Dawkowanie SGA na podstawie badań klinicznych**

Substancja	Badanie	Liczba pacjentów	Średnia	SD
<b>ARI</b>	Matsumoto 2018 [47]	68	10,7 mg	6,1 mg
	Clinical Summary 31-05-243 [48]	85	17,1 mg	bd
<b>QUE</b>	Correll 2017 [30]	98	19,2 mg	6,7 mg
	Findling 2013 [49]	175	632 mg	bd
<b>OLA</b>	Kumra 2008 [50]	19	bd	bd
	Dittmann 2008 [51]	96	14 mg	bd
	Ross 2003 [52]	20	10,4 mg	3,5 mg
	Findling 2010 [53]	13	9,6 mg	5,4 mg
<b>RIS</b>	Findling 2010 [53]	21	3,9 mg	1,4 mg
<b>CLO</b>	Kumra 2008 [50]	10	480 mg	153 mg

Średnie dawki SGA (innych niż LUR) przyjęte do analizy podstawowej przedstawiono w tabeli (Tabela 31). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym średnie dawki leków określono w oparciu o DDD.

**Tabela 31.**  
**Średnie dawkowanie SGA przyjęte w analizie**

Substancja	Średnia dzienna dawka (SD)	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
LUR	1 tabletką	1 tabletką
ARI	16,2 mg (7,7)	15 mg
QUE	632 mg (157 <sup>a</sup> )	400 mg
OLA	13 mg (4,4)	10 mg
RIS	3,9 mg (1,4)	5 mg
CLO	480 mg (153)	300 mg

a) SD przyjęto na podstawie całej grupy pacjentów w badaniu Findling 2013 (schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa)

### 3.6.2. Koszty leków

#### 3.6.2.1. Koszt ocenianej interwencji

[Redacted content]


[Redacted text]

[Redacted text]


### 3.6.2.2. Koszty pozostałych SGA

[Redacted text]

Na podstawie kosztów jednostkowych oraz przyjętych założeń dla dawkowania (por. rozdz. 3.6.1) określono koszty 6-tygoniowe (koszty za cykl) dla uwzględnionych SGA.

Koszty SGA uwzględnione w analizie podstawowej zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.  
Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie podstawowej



Na potrzeby analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w którym koszty SGA pozyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 roku [41] (aktualnego na dzień złożenia wniosku) oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. [56] (opublikowanego przed złożeniem wniosku, ale jeszcze wówczas nieobowiązującego). W obwieszczeniach tych zaobserwowano jedynie minimalne różnice w zakresie cen niektórych SGA w stosunku do cen przyjętych w analizie podstawowej. Koszty SGA uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 35, Tabela 36).

**Tabela 35.**  
Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie wrażliwości – obwieszczenia z dnia 18 lutego 2021 r.

Grupa	Substancja	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
		Cena za mg	Koszt za cykl	Cena za mg	Koszt za cykl
Komparator	ARI	0,267 zł	182,15 zł	0,290 zł	197,99 zł
	OLA	0,304 zł	166,28 zł	0,329 zł	180,25 zł
	QUE	0,006 zł	172,43 zł	0,008 zł	222,52 zł
	RIS	0,271 zł	44,47 zł	0,452 zł	74,28 zł
	SOC	-	147,10 zł	-	169,11 zł
Leki stosowane w kolejnych liniach	CLO	0,004 zł	80,75 zł	0,007 zł	146,70 zł

**Tabela 36.**  
Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie wrażliwości – obwieszczenia z dnia 21 kwietnia 2021 r.

Grupa	Substancja	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
		Cena za mg	Koszt za cykl	Cena za mg	Koszt za cykl
Komparator	ARI	0,267 zł	182,15 zł	0,290 zł	197,59 zł
	OLA	0,311 zł	170,34 zł	0,329 zł	180,07 zł
	QUE	0,006 zł	172,41 zł	0,008 zł	222,45 zł
	RIS	0,271 zł	44,47 zł	0,452 zł	74,28 zł
	SOC	-	148,37 zł	-	168,90 zł
Leki stosowane w kolejnych liniach	CLO	0,004 zł	80,75 zł	0,007 zł	146,70 zł

### 3.6.3. Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych

W analizie konieczne było wyznaczenie kosztów związanych ze:

- stanami zdrowia: nawrotem choroby oraz stanem stabilnym,
- zdarzeniami niepożądanymi: wzrostem masy ciała, cukrzycą.

Rozważono koszty zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy pacjenta. Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 7/2020/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień [57] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ nr 204/2020/DSOZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień [58]. Średni koszt punktu dla procedur NFZ przyjęto na podstawie informatora o zawartych umowach [59]. W poniższej tabeli zestawiono koszty świadczeń uwzględnionych w analizie (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna**

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Nazwa produktu sprawozdawczego	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
04.4701.001.02	Świadczenia psychiatryczne dla dzieci i młodzieży	Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży	18 <sup>b</sup>	14,32	257,75
		Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży z korektorem 0,7 – pobyt ponad standard czasu (>70 dni)	12,60		180,42
04.1701.001.02	Świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży	Porada lekarska terapeutyczna	6,60	8,87	58,55
		Sesja psychoterapii grupowej	3,30		29,28
		Sesja wsparcia psychospołecznego	1,65		14,64
04.2703.001.02	Świadczenie dzienne psychiatryczne rehabilitacyjne dla dzieci i młodzieży	Osobodzeń na oddziale dziennym psychiatrycznym rehabilitacyjnym dla dzieci i młodzieży	13,20 <sup>c</sup>	10,92	144,18

a) F20-F29 do 182 dni; b) F20-F39 do 70 dni; c) F20-F29 do 217 dni

### 3.6.3.1. Koszty nawrotu

W ramach kosztu nawrotu choroby uwzględniono:

- koszty hospitalizacji;
- koszty wizyt ambulatoryjnych.

Koszty nawrotu oszacowano na podstawie danych dotyczących rozliczonych świadczeń u pacjentów z populacji docelowej w latach 2014-2019 oraz zużycia zasobów uwzględnionego w analizie ekonomicznej dla LUR u dorosłych pacjentów ocenianej przez AOTMiT [4]. We wspomnianej analizie dane pochodziły natomiast z analizy ekonomicznej dla Abilify Maintena ocenianej przez AOTMiT [12], gdzie zużycie zasobów określono na podstawie [REDACTED].



Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie dla LUR u dorosłych oraz w analizie dla Abilify Maintena przyjęto, że w przypadku wystąpienia nawrotu 90% pacjentów jest hospitalizowanych. Długość hospitalizacji określono na podstawie danych NFZ dla świadczeń psychiatrycznych dla dzieci i młodzieży. Przyjęto, że średni czas hospitalizacji wynosi 42 dni, tj. hospitalizacja trwa przez całą długość cyklu (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Średni czas trwania hospitalizacji – dane NFZ

Rok wpisu	Grupa wiekowa	Kod zakresu świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Średni czas trwania hospitalizacji
2019	13-14	04.4701.001.02	Świadczenia psychiatryczne dla dzieci i młodzieży	77	43,94
	15-17			286	42,04

Założono, analogicznie jak w analizie dla LUR u dorosłych, że pozostałe 10% pacjentów, którzy nie są hospitalizowani w przypadku nawrotu, korzysta z prywatnych porad ambulatoryjnych raz na tydzień przez cztery tygodnie. Średni koszt prywatnej porady ambulatoryjnej wynosi 192 zł i został on oszacowany na podstawie cenników z trzech ośrodków świadczących prywatne usługi w tym zakresie [60–62].

W ramach kosztów nawrotu pominięto koszty innych świadczeń takich jak rehabilitacja psychiatryczna i opieka psychologiczna uwzględnione w analizie ekonomicznej dla Abilify Maintena. Przyjęte podejście podyktowane jest strukturą modelu i nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów potencjalnie realizujących te świadczenia (mogłyby one zostać uwzględnione jedynie u części spośród 10% pacjentów niehospitalizowanych jako, że podczas hospitalizacji nie są realizowane inne świadczenia).

Sumaryczny koszt nawrotu przedstawiono w tabeli (Tabela 40).

**Tabela 39.**  
Tryb leczenia pacjentów z nawrotem

Tryb leczenia	Odsetek chorych
Hospitalizacja	90%
Prywatna porada u lekarza psychiatry	10%

**Tabela 40.**  
Koszty nawrotu choroby

Rodzaje świadczenia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Źródło
Hospitalizacja	42	90%	257,75 zł	Świadczenie 5.00.04.0000018, Tabela 37
Prywatna porada u lekarza psychiatry	4	10%	192 zł	Oszacowanie własne <sup>a</sup>

Rodzaje świadczenia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Źródło
<b>Perspektywa NFZ</b>			<b>9 742,78 zł</b>	
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>			<b>9 819,44 zł</b>	

a) Oszacowano średnią wartość prywatnej konsultacji psychiatrycznej dla dzieci i młodzieży na podstawie cenników z trzech ośrodków świadczących prywatne usługi w tym zakresie

### 3.6.3.2. Koszty stanu stabilnego

W ramach kosztu stanu stabilnego uwzględniono:

- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty opieki psychologicznej,
- koszty rehabilitacji psychiatrycznej.

Koszty stanu stabilnego oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla Abilify Maintena [12]. Opisane poniżej koszty odnoszą się do czasu 6 miesięcy zgodnie z danymi o zużyciu zasobów przedstawionymi w analizie dla Abilify Maintena.

W ramach kosztów wizyt ambulatoryjnych przyjęto, że pacjent odbędzie 2-3 wizyty psychiatryczne (do obliczeń przyjęto 2,5), a także 1 wizytę u lekarza rodzinnego (Tabela 41). W obliczeniach odstąpiono od uwzględnienia kosztu wizyty u lekarza rodzinnego, ponieważ jest to koszt ryczałtowy przypadający na każdego pacjenta w ciągu roku.

**Tabela 41.**  
Koszty stanu stabilnego choroby - wizyty ambulatoryjne

Rodzaj świadczenia	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
<b>Świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży</b>	2,5	58,55 zł	5.00.04.0000011
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent</b>		<b>146,38 zł</b>	

W ramach kosztów opieki psychologicznej założono, że opieką tą objętych jest 15% chorych, przy czym 2/3 z nich ponosi ten koszt samodzielnie, natomiast reszta pacjentów korzysta ze świadczeń finansowanych przez NFZ. Dodatkowo, założono, że w grupie pacjentów samodzielnie finansujących opiekę psychologiczną, 50% pacjentów korzysta z rozmów wspierających (1-2 razy w miesiącu – do obliczeń przyjęto 1,5 razy w miesiącu) natomiast pozostałe 50% pacjentów odbywa intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Koszty stanu stabilnego choroby - opieka psychologiczna

Rodzaj świadczenia	Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
<b>Świadczenia finansowane przez NFZ (04.1701.001.02)</b>				
<b>Rozmowy wspierające raz na miesiąc</b>	5%	6	21,96 zł <sup>a</sup>	5.00.04.0000005

Rodzaj świadczenia	Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
				5.00.04.0000006
<b>Wizyty finansowanie samodzielne</b>				
Rozmowy wspierające 1-2 razy w miesiącu	5%	9	140 zł	Oszacowanie własne <sup>b</sup>
Intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień	5%	26	140 zł	
<b>Perspektywa NFZ</b>			<b>6,59 zł</b>	
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>			<b>251,59 zł</b>	

a) średni koszt świadczeń 5.00 04.0000005 i 5.00 04.0000006

b) średni koszt konsultacji psychologicznej/psychoterapii pozyskany z trzech placówek [60–62]

Przyjęto, że rehabilitacji psychiatrycznej w ramach opieki dziennej poddaje się 7,5% pacjentów. Na podstawie danych uzyskanych od NFZ wyznaczono średni czas hospitalizacji w zakresie świadczeń dziennych psychiatrycznych rehabilitacyjnych dla dzieci i młodzieży za rok 2019. Dla wspomnianych świadczeń przyjęto średni czas hospitalizacji wynoszący 47 dni (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Średni czas trwania hospitalizacja w ramach świadczeń rehabilitacyjnych - dane NFZ

Rok	Grupa wiekowa	Kod zakresu świadczeń	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Suma osobodni	Średni czas hospitalizacji [dni] <sup>a</sup>	Średni ważony czas hospitalizacji [dni] <sup>b</sup>
2019	13-14	04.2703.001.02	13	153	456	35,08	47
	15-17		32	663	1 647	51,47	

a) iloraz sumy osobodni i liczby pacjentów

b) średnia ważona średniego czasu hospitalizacji i liczby pacjentów

W poniższej tabeli podsumowano oszacowania kosztów rehabilitacji psychiatrycznej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Koszty stanu stabilnego choroby – rehabilitacja psychiatryczna

Rodzaj świadczenia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
Świadczenia dzienne psychiatryczne rehabilitacyjne dla dzieci i młodzieży (do 217 dni)	47 <sup>a</sup>	7,5%	144,18 zł	5.00.04.0000058
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent w horyzoncie roku</b>			<b>508,25 zł</b>	
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent w horyzoncie 6 miesięcy</b>			<b>254,13 zł</b>	

a) liczba dni hospitalizacji związanej z rehabilitacją w horyzoncie 1 roku

Na potrzeby modelu przeliczono przedstawione wyżej koszty 6-miesięczne na 6-tygodniowe. Sumaryczny koszt stanu stabilnego przedstawiono w tabeli (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Koszty stanu stabilnego choroby – podsumowanie**

Kategoria	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Wizyty ambulatoryjne	146,38 zł	146,38 zł
Opieka psychologiczna	6,59 zł	251,59 zł
Rehabilitacja psychiatryczna	254,13 zł	254,13 zł
Razem	Koszt na 6 miesięcy <sup>a</sup>	<b>407,09 zł</b>
	Koszt na 6 tygodni	<b>93,94 zł</b>

a) 6 miesięcy=26 tygodni

### 3.6.3.3. Koszty działań niepożądanych

W ramach kosztów działań niepożądanych uwzględniono:

- wzrost masy ciała,
- wystąpienie cukrzycy.

Koszt działań niepożądanych oszacowano biorąc pod uwagę zużycie zasobów opisane w analizie ekonomicznej dla LUR stosowanego u dorosłych pacjentów [4] oraz w analizie ekonomicznej dla Abilify Maintena [12], [redacted] Ceny leków pochodzą z obwieszczenia Ministra Zdrowia [41].

Koszt wzrostu masy ciała określono jako jedną poradę u lekarza psychiatry (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Koszt związany ze wzrostem masy ciała**

Nazwa	Kod produktu sprawozdawczego	Opis	Koszt świadczenia [zł]
Świadczenie psychiatryczne ambulatoryjne dla dzieci i młodzieży	5.00.04.0000011	1 porada lekarska terapeutyczna	58,55

Koszt wystąpienia cukrzycy został określony jako suma średniego kosztu refundacji świadczeń na jednego pacjenta z cukrzycą, pochodzącego z raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” [63] oraz kosztu terapii metforminą. Dzienną dawkę metforminy określono na podstawie DDD (2000 mg).

Średni roczny koszt refundacji świadczeń związanych z leczeniem cukrzycy raportowany przez NFZ wyniósł w 2018 roku 426,60 zł na jednego dorosłego pacjenta i 3 669,90 zł na jednego pacjenta poniżej 18 roku życia. Nie jest jasne z czego wynika znacznie wyższy średni koszt świadczenia w przypadku dzieci i młodzieży. Potencjalną przyczyną może być fakt, że w przypadku pacjentów poniżej 18 roku życia dominującym typem cukrzycy jest cukrzyca typu 1, w przeciwieństwie do dorosłych, gdzie dominuje cukrzyca typu 2. W niniejszej analizie rozważano cukrzycę typu 2, zatem zdecydowano się przyjąć wartość refundacji świadczeń dla pacjentów dorosłych. Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny, gdyż częstość występowania cukrzycy jest wyższa w przypadku

leczenia z zastosowaniem komparatorów. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średni koszt świadczeń dla dzieci i młodzieży.

Koszt metforminy określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia [41] oraz danych o wielkości sprzedaży i kwocie refundacji za 2020 rok zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro [64] (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
**Koszty metforminy**

Substancja	Perspektywa NFZ			Perspektywa pacjenta	
	Cena za mg - Obw. MZ	Cena za mg - DGL	Koszt roczny	Cena za mg – Obw. MZ	Koszt roczny
<b>Metformina</b>	0,00017 zł	0,00017 zł	125,09 zł	0,00015 zł	111,31 zł

Przyjęte podejście do szacowania sumarycznych kosztów związanych z leczeniem cukrzycy, jest założeniem konserwatywnym, gdyż nie uwzględnia kosztów leczenia jej powikłań. W poniższej tabeli podsumowano koszty cukrzycy uwzględnione w analizie (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Koszty związane z leczeniem cukrzycy – koszty roczne**

Kategoria	Perspektywa	Koszty roczne	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>Koszty metforminy</b>	Perspektywa NFZ	125,09 zł	
	Perspektywa pacjenta	111,31 zł	
	Perspektywa NFZ + pacjent	236,40 zł	
<b>Koszty świadczeń</b>	Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent	426,60 zł	3 669,90
<b>Całkowity koszt cukrzycy</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>	<b>551,69 zł</b>	<b>3 794,99 zł</b>
	<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>	<b>663,00 zł</b>	<b>3 906,30 zł</b>

W kolejnej tabeli zestawiono koszty 6-tygodniowe związane z leczeniem cukrzycy (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Koszty związane z leczeniem cukrzycy – koszty 6-tygodniowe**

Kategoria	Perspektywa	Koszty 6-tygodniowe	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>Całkowity koszt cukrzycy</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>	<b>63,66 zł</b>	<b>437,88 zł</b>
	<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>	<b>76,50 zł</b>	<b>450,73 zł</b>

### 3.6.3.4. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte w analizie parametry kosztowe dla stanów zdrowia i działań niepożądanych (Tabela 50). Ze względu na niepewność odnośnie do przyjętych założeń, w szczególności częściowe oparcie założeń o zużyciu zasobów o dane dla populacji dorosłych przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano zakres kosztów  $\pm 10\%$ .

Tabela 50.  
Koszty stanów zdrowia i działań niepożądanych przyjęte w analizie



### 3.6.4. Koszt zmiany leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W analizie przyjęto, że zmiana leku następuje w przypadku wystąpienia nawrotu, przy czym zgodnie ze strukturą modelu pacjent przebywa najpierw w stanie nawrotu, a następnie w stanie niestabilnym, w którym wprowadzany jest nowy lek. W konsekwencji założono konserwatywnie, że czas hospitalizacji [REDACTED] konsekwencji, długość hospitalizacji związanej ze zmianą leku określono jako różnicę między wartością [REDACTED]

Ponadto przyjęto, że w przypadku gdy zmiana leku następuje w warunkach ambulatoryjnych, pacjent odbywa wówczas 1 wizytę, podczas której następuje zmiana terapii na nowy lek (założenie konserwatywne).

Dodatkowo, przyjęto korektę w ramach wyżej opisanego podejścia w odniesieniu do pierwszego cyklu modelu. W pierwszym cyklu wszyscy pacjenci przebywają w stanie niestabilnym i wprowadzany jest u nich nowy lek (LUR lub komparator), przy czym u pacjentów nie jest wówczas uwzględniana uprzednia hospitalizacja związana z nawrotem (jako, że mowa jest o pierwszym cyklu modelu). W konsekwencji w pierwszym cyklu modelu przyjęto, że u [REDACTED] pacjentów leczenie SGA jest wprowadzane w ramach hospitalizacji trwającej [REDACTED], a u [REDACTED] w ramach 1 wizyty ambulatoryjnej. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym dla pierwszego cyklu przyjęto tę samą długość hospitalizacji jak w przypadku zmiany leczenia w kolejnych cyklach modelu.

Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 53, Tabela 54).

**Tabela 53.**  
**Koszty zmiany leczenia**

Rodzaj świadczenia	Liczba dni/wizyt	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
Hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]	257,75 zł	5.00.04.0000018

Rodzaj świadczenia	Liczba dni/wizyt	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
Porada ambulatoryjna	1	■	58,55 zł	5.00.04.0000011
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent</b>			■	

**Tabela 54.**  
Koszty wprowadzenia nowego leku – pierwszy cykl

Rodzaj świadczenia	Liczba dni/wizyt	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy	Kod produktu sprawozdawczego
<b>Analiza podstawowa</b>				
Hospitalizacja	42	■	257,75 zł	5.00.04.0000018
Porada ambulatoryjna	1	■	58,55 zł	5.00.04.0000011
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent</b>			■	
<b>Analiza wrażliwości</b>				
Hospitalizacja	■	■	257,75 zł	5.00.04.0000018
Porada ambulatoryjna	1	■	58,55 zł	5.00.04.0000011
<b>Perspektywa NFZ i NFZ + pacjent</b>			■	

W przypadku gdy nowy lek wprowadzany jest w warunkach szpitalnych założono, że jest on finansowany w ramach hospitalizacji. W konsekwencji dla stanu niestabilnego koszty leków w modelu naliczane są jedynie w części cyklu odpowiadającej okresowi bez hospitalizacji.



## 4. Wyniki

### 4.1. Wyniki zdrowotne

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

### 4.2. Wyniki ekonomiczne

#### 4.2.1. Perspektywa NFZ

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

---

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

---

### 4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.2.3.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
I	■
I	■
■	■
■	■

#### 4.2.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
I	■
I	■
■	■
■	■

## 5. Analiza wrażliwości

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 68). W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

**Tabela 68.**  
**Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Arkusz <i>Results</i> , komórki F5 i F6	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (3 lata, rozdz. 2.6) Wiek początkowy (15 lat, rozdz. 2.6 i 3.1)	Horyzont = 5 lat (rozdz. 2.6) Wiek początkowy = 13 lat (rozdz. 2.6 i 3.1)	Arkusz <i>Results</i> , komórka F7 Arkusz <i>Population</i> , komórka H11	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy. Długość horyzontu określono jako maksymalny okres pozwalający utrzymać analizowaną kohortę w przedziale wiekowym odpowiadającym populacji docelowej.
3a	Użyteczność stanu stabilnego: 0,856; Użyteczność stanu nawrót: 0,498 (Tabela 27)	Użyteczność stanu stabilnego: 0,74; Użyteczność stanu nawrót: 0,34 (Tabela 27)	Arkusz <i>HRQL</i> , komórka E4	Zidentyfikowano publikację Aceituno 2020 [37], która raportowała wartości użyteczności dla stanów łagodny, umiarkowany oraz ciężki.
3b	Użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała	0,758 (Tabela 28)	Arkusz <i>HRQL</i> , komórka E4	Zgodnie z opinią ekspertów opublikowaną w analizie NICE 2010, w populacji młodzieży wpływ zwiększenia masy ciała na jakość życia może być wyższy niż u dorosłych.
3c	(0,767, Tabela 28)	0,749 (Tabela 28)		
4a	Koszty stanów zdrowia (stan stabilny, nawrót, Tabela 50)	Wariant minimalny (Tabela 50)	Arkusz <i>Costs MRU</i> , komórka H7	Ze względu na niepewność odnośnie do przyjętych założeń o zużyciu przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano zakres kosztów $\pm 10\%$ .
4b		Wariant maksymalny (Tabela 50)		
5	Koszt leczenia cukrzycy (koszty świadczeń na podstawie danych dla dorosłych Tabela 50)	Koszty świadczeń na podstawie danych dla dzieci i młodzieży (Tabela 50)	Arkusz <i>Costs AE</i> , komórka J3	Zidentyfikowano koszty świadczeń związanych z leczeniem cukrzycy dla dzieci oraz dla dorosłych. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie niższy koszt świadczenia odpowiadający w większym stopniu cukrzycy typu 2 (dane dla dorosłych), w ramach analizy wrażliwości przetestowano wyższy (dane dla dzieci), por. rozdz. 3.6.3.3.
6	Sposób naliczania naturalnego przyrostu masy ciała (masa początkowa na podstawie badań klinicznych – 63 kg, Tabela 5)	Masa początkowa zwiększona o 13,1% - 71,3 kg (Tabela 5)	Arkusz <i>Population</i> , komórka H14	W analizie nie uwzględniono naturalnego wzrostu masy ciała następującego u młodzieży wraz z wiekiem. W konsekwencji, w analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość dla początkowej masy ciała odpowiadającą masie ciała dla



Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym	Uzasadnienie zakresu zmienności
				pacjentów w wieku 18 lat, co stanowi podejście skrajne w zakresie tego parametru.
7	Długość hospitalizacji w związku z wprowadzeniem nowego leku w pierwszym cyklu modelu (42 dni, Tabela 54)	█ dni (Tabela 54)	Arkusz <i>Costs AE</i> , komórka J4	Szczegółowe uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności przedstawiono w rozdz. 3.6.4)
8	Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia (krzywa log-normalna, rozdz. 3.2.3.1)	Krzywa We bulla (rozdz. 3.2.3.1)	Arkusz <i>Safety-disc</i> , komórka F4	W ramach analizy podstawowej uwzględniono krzywe o najniższych wartościach AIC i BIC spośród krzywych o wiarygodnym klinicznie przebiegu. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne krzywe o nieznacznie niższych wartościach AIC i BIC.
9	Występowanie nawrotów (krzywa log-normalna, rozdz. 3.2.3.2)	Krzywa We bulla (rozdz. 3.2.3.2)	Arkusz <i>Efficacy – relapse</i> , komórka F4	
10	Dawkowanie komparatora (średnia dawka z badań klinicznych, Tabela 31)	Dawka z zgodna z DDD (Tabela 31)	Arkusz <i>Costs Rx</i> komórka H8	Wyniki badań klinicznych wskazują potencjalne realne dawkowanie w praktyce klinicznej w populacji młodzieży. Wartość DDD odnosi się zarówno do dorosłych jak i dzieci.
11a		Porównanie LUR vs ARI (SOC = 100% ARI, rozdz. 2.4)		
11b	Struktura komparatora (SOC określony na podstawie udziałów pacjentów stosujących poszczególne SGA, rozdz. 2.4)	Porównanie LUR vs OLA (SOC = 100% OLA, rozdz. 2.4)	Arkusz <i>Strategies</i> , komórki E21-E24	W analizie wrażliwości testowano warianty, w których przeprowadzono porównania z poszczególnymi komparatorami uwzględnionymi w analizie klinicznej.
11c		Porównanie LUR vs RIS (SOC = 100% RIS, rozdz. 2.4)		
11d		Porównanie LUR vs QUE (SOC = 100% QUE, rozdz. 2.4)		
12a		Obwieszczenie MZ na dzień 1 marca 2021 r., (Tabela 35)		
12b	Obwieszczenie MZ na dzień 1 maja 2021 r., (Tabela 36)			







### 5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 71).

Tabela 71.

Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Scenariusz (ICUR)
<b>Perspektywa NFZ</b>	
Optymistyczny	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>	
Optymistyczny	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]

## 6. Walidacja

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienie ich przyczyn.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki niniejszej analizy z wynikami analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (A.1.1 i A.2).

W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla LUR w populacji docelowej niniejszej analizy (tj. młodzieży w wieku od 13 do 18 lat). Natomiast odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla innego leku (ARI) w populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. w populacji młodzieży w wieku 15-17 lat – NICE 2010 [5].

Struktura modelu w analizie NICE jest zbliżona do struktury przyjętej niniejszej analizie. Ponadto, również część danych (użyteczności stanów zdrowia) w porównywanych analizach są jednakowe. W poniższej tabeli zestawiono wyniki niniejszej analizy oraz analizy NICE 2010 (Tabela 72).

**Tabela 72.**  
Porównanie wyników odnalezionej analizy ekonomicznej z niniejszą analizą

Analiza ekonomiczna	Interwencja	QALY
Niniejsza analiza	LUR	■
	SOC	■
	ARI <sup>a</sup>	■
	OLA <sup>b</sup>	■
<b>NICE 2010</b>	ARI – OLA – CLO	2,597

Analiza ekonomiczna	Interwencja	QALY
	OLA – ARI – CLO	2,593

a) zgodnie ze scenariuszem 11a analizy wrażliwości; b) zgodnie ze scenariuszem 11b analizy wrażliwości



### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Biorąc pod uwagę krótki horyzont niniejszej analizy (3 lata) oraz fakt, iż nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

## 7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie. W szczególności ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących LUR z komparatorami, modelowanie oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC, którego wyniki przedstawiono w ramach analizy klinicznej.
- Ze względu na brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego lub pośredniego w zakresie długoterminowych efektów (przerwanie leczenia, nawroty) założono brak różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie tych parametrów.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane dla populacji pacjentów dorosłych. Takie podejście ma charakter konserwatywny w kontekście wpływu zwiększenia masy ciała na jakość życia, który jest najprawdopodobniej większy u młodzieży niż u dorosłych.
- Koszty stanów zdrowia określono uwzględniając częściowo dane o zużyciu zasobów dotyczące populacji pacjentów dorosłych, które nie muszą odzwierciedlać sytuacji u pacjentów pediatrycznych. Brak jest jednak stosownych danych dla populacji młodzieży. W celu zbadania wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.
- Dawkowanie komparatorów określono na podstawie danych z długoterminowych badań klinicznych. Dane te odbiegają od DDD określonych dla poszczególnych substancji, co wynika z szerokiego zakresu możliwych do zastosowania dawek oraz indywidualnego doboru dawki do pacjenta. Ponadto, większość leków wchodzących w skład SOC nie jest zarejestrowana w populacji młodzieży, a zatem nie został określony precyzyjny schemat dawkowania w tej populacji. Wpływ przyjętego założenia na wyniki testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W modelu nie uwzględniono naturalnego wzrostu masy ciała w populacji docelowej. Przyjęte podejście podyktowane jest dostępnością wyników badań klinicznych w zakresie wielkości wzrostu masy ciała, które dotyczą pacjentów z masą ciała odpowiadającą młodzieży w wieku 15 lat. Zastosowanie przyrostu masy ciała dla takiej grupy wiekowej do średniej masy ciała właściwej dla starszych pacjentów skutkować by mogło niedoszacowaniem negatywnego wpływu SGA na ten parametr. W celu przetestowania potencjalnego wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy przetestowano skrajny wariant, w którym pacjentom w horyzoncie modelu przypisano masę ciała odpowiadającą 18-latkom.
- Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących sekwencji leków stosowanych przez pacjentów, przyjęto upraszczające założenie polegające na uwzględnieniu w ramach kolejnych linii leczenia kolejno SGA o najwyższych udziałach w populacji docelowej oraz kłozapiny w ramach

ostatniej linii. Biorąc pod uwagę, że założono, jednakową sekwencję leków po LUR i komparatorze zastosowane podejście nie stanowi jednak istotnego ograniczenia analizy.

## 9. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 10. Bibliografia

1. ██████████ Lurazydon (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku od 13-17 lat. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2021.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFE00BECF68732CE608634> (28.12.2020).
3. Atypicals for the treatment of schizophrenia in adolescents - Model ekonomiczny dla lurazydonu dla dorosłych. Sunovion.
4. Lurazydon (Latuda®) w leczeniu schizofrenii. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2018 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/192/AW/192\\_AW\\_OT\\_4330\\_18\\_2018\\_Latuda\\_AE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/192/AW/192_AW_OT_4330_18_2018_Latuda_AE.pdf) (30.12.2020).
5. (2010) NICE. Aripiprazole (Abilify®) for the treatment of schizophrenia in adolescents (15-17 years). Single Technology Appraisal (STA). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta213/documents/schizophrenia-aripiprazole-manufacturer-submission2> (16.12.2020).
6. Zhou J, Millier A, Toumi M. (2018) Systematic review of pharmacoeconomic models for schizophrenia. *J Mark Access Health Policy* 6(1):.
7. Chen EYH, Hui CLM, Lam MML, Chiu CPY, Law CW, Chung DWS, Tso S, Pang EPF, Chan KT, Wong YC, Mo FYM, Chan KPM, Yao TJ, Hung SF, Honer WG. (2010) Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 341:c4024.
8. ██████████ Lurazydon (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku od 13-17 lat. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2021.
9. ██████████ Lurazydon (Latuda®) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku od 13-17 lat. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2021.
10. Arango C, Ng-Mak D, Finn E, Byrne A, Loebel A. (2020) Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 29(9):1195–1205.
11. Reagila®(kariprazyna) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2020 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/004/AW/4%20AW%20OT%204330%201%202020%20Reagila%20AE%202020.10.09.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/004/AW/4%20AW%20OT%204330%201%202020%20Reagila%20AE%202020.10.09.pdf).
12. (2015) Abilify Maintena w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/026/AW/26\\_AW\\_3\\_OT\\_4350\\_7\\_AE\\_Abilify\\_Maintena\\_2015.04.10.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/026/AW/26_AW_3_OT_4350_7_AE_Abilify_Maintena_2015.04.10.pdf) (16.2.2021).
13. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (29.12.2020).
14. Goldman R, Loebel A, Cucchiaro J, Deng L, Findling RL. (2017) Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 27(6):516–525.
15. Kryzhanovskaya L, Schulz SC, Mcdougale C, Frazier J, Dittmann R, Robertson-Plouch C, Bauer T, Xu W, Wang W, Carlson J, Tohen M. (2009) Olanzapine Versus Placebo in Adolescents With Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48(1):60–70.
16. Haas M, Unis AS, Armenteros J, Copenhaver MD, Quiroz JA, Kushner SF. (2009) A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Risperidone in Adolescents with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 19(6):611–621.

17. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S, Marcus R, McQuade RD, Iwamoto T, Carson WH. (2008) A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. *AJP* 165(11):1432–1441.
18. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. (2012) Efficacy and Safety of Quetiapine in Adolescents with Schizophrenia Investigated in a 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 22(5):327–342.
19. Jensen JB, Kumra S, Leitten W, Oberstar J, Anjum A, White T, Wozniak J, Lee SS, Schulz SC. (2008) A Comparative Pilot Study of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents with Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(4):317–326.
20. Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. (2015) Efficacy and Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents With Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 54(2):126-137.e1.
21. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, Overman GP, Greenstein D, Gochman P, Tossell JW, Lenane M, Rapoport JL. (2006) Childhood-Onset Schizophrenia: A Double-Blind, Randomized Clozapine-Olanzapine Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63(7):721.
22. Kumra S. (1996) Childhood-Onset Schizophrenia: A Double-blind Clozapine-Haloperidol Comparison. *Arch Gen Psychiatry* 53(12):1090.
23. Siatki centylowe. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrics/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka> (9.4.2021).
24. WHO mhGAP Guideline Update. Update of the Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Guideline for Mental, Neurological and Substance use Disorders. May 2015. Dostęp: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204132/9789241549417\\_eng.pdf;jsessionid=D2C9CEFBF44E2074C775134A32618BDA?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204132/9789241549417_eng.pdf;jsessionid=D2C9CEFBF44E2074C775134A32618BDA?sequence=1).
25. Holt RIG. (2019) Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep* 19(10):96.
26. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D, Druss BG, Hartung DM, Valuck RJ, Campagna E, Newcomer JW. (2010) Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(4):344–351.
27. Andrade SE, Lo JC, Roblin D, Fouayzi H, Connor DF, Penfold RB, Chandra M, Reed G, Gurwitz JH. (2011) Antipsychotic Medication Use Among Children and Risk of Diabetes Mellitus. *PEDIATRICS* 128(6):1135–1141.
28. Cason N-M, Babeş PA, Béres E, Babeş K. (2019) The Relative Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus in Young Adults with Schizophrenia Treated with Different Atypical Antipsychotic. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 26(4):445–453.
29. Trevicta® (palmitynian paliperidonu) w leczeniu dorosłych chorych na schizofrenię ustabilizowanych klinicznie na palmitynianie paliperidonu podawanym we wstrzyknięciach co miesiąc. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2019 Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/009/AW/9\\_%20AW\\_OT.%204330.3.2019\\_Trevicta\\_AE\\_21.03.2019.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/009/AW/9_%20AW_OT.%204330.3.2019_Trevicta_AE_21.03.2019.pdf).
30. Correll CU, Kohegyi E, Zhao C, Baker RA, McQuade R, Salzman PM, Sanchez R, Nyilas M, Carson W. (2017) Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 56(9):784–792.
31. Galling B, Roldán A, Nielsen RE, Nielsen J, Gerhard T, Carbon M, Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Olfson M, Kahl KG, Martin A, Guo JJ, Lane H-Y, Sung F-C, i in. (2016) Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73(3):247–259.
32. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. (2010) Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196(2):116–121.
33. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. (2018) Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 138(6):492–499.
34. Tablice trwania życia. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (8.1.2021).
35. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (9.12.2020).
36. Wytczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytczne_hta/2016/20160913_Wytczne_AOTMiT.pdf) (4.1.2021).
37. Aceituno D, Pennington M, Iruetagoiena B, Prina AM, McCrone P. (2020) Health State Utility Values in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 23(9):1256–1267.
38. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. (2008) Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 6(1):105.



39. Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. (2004) Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res* 71(1):155–165.
40. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Guideline Number 178. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565> (10.2.2021).
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> (25.2.2021).
42. ChPL Aripirazolum (Abilify®). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34636>.
43. ChPL Olanzapinum (Zolafren®). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12360> (29.12.2020).
44. ChPL Quetiapinum (Quetiapine Krka®). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30311> (29.12.2020).
45. ChPL Risperidonum (Risperidon Vipharm®). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17517> (29.12.2020).
46. ChPL Clozapinum (Klozapol®). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3355> (29.12.2020).
47. Matsumoto H, Ishigooka J, Ono H, Tadori Y. (2018) Safety and efficacy from a 6-week double-blind study and a 52-week open-label extension of aripiprazole in adolescents with schizophrenia in Japan: Aripiprazole for schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 72(9):701–712.
48. An Open-Label Rollover Study for Subjects with Schizophrenia Completing ABILIFY® (Aripiprazole) Clinical Study 31-03-241. Clinical Summary for Protocol 31-05-243. NCT No. 01001702. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. Dostęp: <https://clinical-trials.otsuka.com/postings/31-05-243> (9.4.2021).
49. Findling RL, Pathak S, Earley WR, Liu S, DelBello M. (2013) Safety, Tolerability, and Efficacy of Quetiapine in Youth with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A 26-Week, Open-Label, Continuation Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23(7):490–501.
50. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, DeThomas C, Cullen K, Regan J, Kane JM. (2008) Clozapine Versus “High-Dose” Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: An Open-Label Extension Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(4):307–316.
51. Dittmann RW, Meyer E, Freisleder FJ, Remschmidt H, Mehler-Wex C, Junghanss J, Hagenah U, Schulte-Markwort M, Poustka F, Schmidt MH, Schulz E, Mästele A, Wehmeier PM. (2008) Effectiveness and Tolerability of Olanzapine in the Treatment of Adolescents with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders: Results from a Large, Prospective, Open-Label Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 18(1):54–69.
52. Ross RG, Novins D, Farley GK, Adler LE. (2003) A 1-Year Open-Label Trial of Olanzapine in School-Age Children with Schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 13(3):301–309.
53. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, Frazier JA, Vitiello B, Hamer RM, Lieberman JA, Ritz L, McNamara NK, Lingler J, Hlastala S, Pierson L, Puglia M, Maloney AE, Kaufman EM, i in. (2010) Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(6):583–594; quiz 632.
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2021-r> (30.7.2021).
55. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Refundacja apteczna. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (13.4.2021).
56. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> (28.4.2021).
57. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 7/2020/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72020dsoz,7116.html> (2.3.2021).

58. Zarządzenie Prezesa NFZ nr 204/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-2042020dsoz,7280.html> (16.1.2021).
59. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (23.3.2021).
60. Poradnia zdrowia psychicznego Homine. Dostęp: <https://poradniahomine.com/cennik/> (16.3.2021).
61. Gabinety lekarskie Medicor. Dostęp: <https://medicor-poznan.pl/Cennik.html> (16.3.2021).
62. Klinika VoltaMed. Dostęp: <https://voltamed.pl/cennik/> (16.3.2021).
63. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp: [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod\\_resource/content/4/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_cukrzyca.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf) (16.1.2021).
64. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (28.12.2020).
65. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (28.12.2020).
66. Cochrane. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com> (9.12.2020).
67. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl> (9.12.2020).
68. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (9.12.2020).
69. HAS (Haute Autorité de Santé). Dostęp: <https://www.has-sante.fr> (9.12.2020).
70. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (9.12.2020).
71. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (9.12.2020).
72. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (9.12.2020).

## 11. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Udziały substancji stosowanych w ramach SOC.....	15
Tabela 2.	Odsetek mężczyzn w badaniach krótkoterminowych .....	21
Tabela 3.	Wiek i masa ciała – charakterystyki początkowe z badań krótkoterminowych .....	22
Tabela 4.	Mediana masy ciała dla chłopców i dziewczynek – siatki centylowe .....	23
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe – podsumowanie założeń .....	24
Tabela 6.	Przerywanie leczenia po 6. tygodniach – wyniki porównania LUR z substancjami wchodzącymi w skład SOC.....	26
Tabela 7.	Wyniki porównania dla przerywania leczenia – OR względem PLC – dane przyjęte w analizie.....	26
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo przerywania leczenia po 6 tygodniach – dane przyjęte w analizie .....	27
Tabela 9.	Zmiana masy ciała – wyniki porównania LUR z substancjami wchodzącymi w skład SOC.....	27
Tabela 10.	Wyniki porównania dla wzrostu masy ciała – MD względem PLC.....	28
Tabela 11.	Wzrost masy ciała po 6 tygodniach – dane przyjęte w analizie .....	28
Tabela 12.	Odchylenie standardowe dla zmiany masy ciała .....	29
Tabela 13.	Prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu masy ciała .....	29
Tabela 14.	Wartości AIC i BIC dla czasu trwania leczenia .....	32
Tabela 15.	Wartości AIC i BIC dla występowania nawrotów .....	33
Tabela 16.	Ilorazy szans dla prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy .....	35
Tabela 17.	Prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy (6-tygodniowe).....	35
Tabela 18.	Zwiększenie ryzyka zgonu względem ryzyka populacyjnego dla chorych na schizofrenię (Brown 2010).....	36
Tabela 19.	Standaryzowany współczynnik śmiertelności - Tanskanen 2018 .....	36
Tabela 20.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej .....	36
Tabela 21.	Sekwencje leczenia – założenia przyjęte w analizie.....	38
Tabela 22.	Udziały leków w kolejnych liniach leczenia po LUR i SOC – dane przyjęte w analizie podstawowej .....	39
Tabela 23.	Udziały leków w kolejnych liniach leczenia po LUR i SOC – dane przyjęte w analizie wrażliwości.....	39
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia – Aceituno 2020.....	40
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia - Briggs 2008 .....	41
Tabela 26.	Użyteczności stanów zdrowia - Lenert 2014 .....	42
Tabela 27.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – wartości przyjęte w analizie .....	43
Tabela 28.	Wartości użyteczności dla wzrostu masy ciała – wartości przyjęte w analizie.....	43
Tabela 29.	Schemat dawkowania SGA oraz liczba DDD .....	44
Tabela 30.	Dawkowanie SGA na podstawie badań klinicznych .....	44
Tabela 31.	Średnie dawkowanie SGA przyjęte w analizie.....	45
Tabela 32.	Cena LUR.....	46
Tabela 33.	Koszty LUR – koszt 6-tygodniowy .....	46
Tabela 34.	Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie podstawowej .....	46
Tabela 35.	Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie wrażliwości – obwieszczenia z dnia 18 lutego 2021 r. ....	47
Tabela 36.	Koszty pozostałych SGA uwzględnione w analizie wrażliwości – obwieszczenia z dnia 21 kwietnia 2021 r. ....	47
Tabela 37.	Koszty świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna .....	48
Tabela 38.	Średni czas trwania hospitalizacji – dane NFZ .....	49
Tabela 39.	Tryb leczenia pacjentów z nawrotem .....	49

Tabela 40.	Koszty nawrotu choroby .....	49
Tabela 41.	Koszty stanu stabilnego choroby - wizyty ambulatoryjne .....	50
Tabela 42.	Koszty stanu stabilnego choroby - opieka psychologiczna.....	50
Tabela 43.	Średni czas trwania hospitalizacja w ramach świadczeń rehabilitacyjnych - dane NFZ.....	51
Tabela 44.	Koszty stanu stabilnego choroby – rehabilitacja psychiatryczna .....	51
Tabela 45.	Koszty stanu stabilnego choroby – podsumowanie.....	52
Tabela 46.	Koszt związany ze wzrostem masy ciała.....	52
Tabela 47.	Koszty metforminy.....	53
Tabela 48.	Koszty związane z leczeniem cukrzycy – koszty roczne .....	53
Tabela 49.	Koszty związane z leczeniem cukrzycy – koszty 6-tygodniowe.....	53
Tabela 50.	Koszty stanów zdrowia i działań niepożądanych przyjęte w analizie.....	54

Tabela 53.	Koszty zmiany leczenia .....	55
Tabela 54.	Koszty wprowadzenia nowego leku – pierwszy cykl.....	56
Tabela 55.	Wyniki oceny klinicznej LUR vs SOC .....	57
Tabela 56.	Wyniki analizy kosztów LUR vs SOC – perspektywa NFZ .....	57
Tabela 57.	Współczynnik ICUR dla LUR vs SOC – perspektywa NFZ.....	58
Tabela 58.	Cena progowa (cena zbytu netto) LUR vs SOC – perspektywa NFZ.....	58
Tabela 59.	Współczynniki CUR dla LUR i SOC – perspektywa NFZ.....	58
Tabela 60.	Cena progowa (cena zbytu netto) dla CUR – LUR vs SOC – perspektywa NFZ.....	58
Tabela 61.	Wyniki analizy kosztów LUR vs SOC – perspektywa NFZ + pacjent.....	59
Tabela 62.	Współczynnik ICUR dla LUR vs SOC – perspektywa NFZ + pacjent.....	59
Tabela 63.	Cena progowa (cena zbytu netto) LUR vs SOC – perspektywa NFZ + pacjent .....	59
Tabela 64.	Współczynniki CUR dla LUR vs SOC – perspektywa NFZ + pacjent.....	59
Tabela 65.	Cena progowa (cena zbytu netto) dla CUR – LUR vs SOC – perspektywa NFZ + pacjent.....	60
Tabela 66.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ.....	61
Tabela 67.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – perspektywa NFZ + pacjent .....	63
Tabela 68.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	64
Tabela 69.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ.....	66
Tabela 70.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjent .....	67
Tabela 71.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł] .....	69
Tabela 72.	Porównanie wyników odnalezionej analizy ekonomicznej z niniejszą analizą.....	70
Tabela 72.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku .....	86
Tabela 73.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	89
Tabela 74.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC).....	90
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia młodocianych pacjentów ze schizofrenią w bazie PubMed (w tym MEDLINE).....	91
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia dorosłych pacjentów ze schizofrenią w bazie PubMed (w tym MEDLINE).....	92
Tabela 77.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	95

## Spis wykresów

Wykres 1.	Prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia – dopasowane krzywe.....	32
Wykres 2.	Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu – dopasowane krzywe .....	33

---

Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - LUR vs SOC - perspektywa NFZ .....	60
Wykres 4. Krzywa opłacalności względem QALY - LUR vs SOC - perspektywa NFZ.....	61
Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - LUR vs SOC - perspektywa NFZ + pacjent.....	62
Wykres 6. Krzywa opłacalności względem QALY - LUR vs SOC - perspektywa NFZ + pacjent.....	63

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) oraz innych baz informacji medycznej.....	91
Rysunek 2. Schemat selekcji publikacji o jakości życia młodzieży ze schizofrenią w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	93
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji o jakości życia dorosłych pacjentów ze schizofrenią w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE).....	94

## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 73.

**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku**

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.2.3 i 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 i A.2
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	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	
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 4
	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.	
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.9
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.5 i A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.		Rozdz. A.1.1 i A.1.2.

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10



## Aneks A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania SGA w tym LUR w leczeniu schizofrenii u nastoletnich pacjentów, przeszukano bazy danych PubMed [35] oraz CL (*Cochrane Library*) [66], a także strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT [67],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [68],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [69],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [70],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [71],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [72].

Przeszukanie przeprowadzono w dniu 9 kwietnia 2021 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 74, Tabela 75).

**Tabela 74.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#13	#1 AND #2 AND #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	160
#12	sertindole OR sertindole hydrochloride	490
#11	ziprasidone OR Geodon OR ziprasidone hydrochloride	2 087
#10	risperidonum OR Risperidone OR R64766 OR Risperidal OR Consta, Risperdal OR Risperdal Consta	10 421
#9	quetiapinum OR Quetiapine Fumarate OR Quetiapine OR ICI 204636	5 379
#8	olanzapinum OR Olanzapine Pamoate OR LY 170053 OR Zolafren OR Zyprexa OR Olanzapine	9 616
#7	Lurasidone Hydrochloride [MeSH Terms] OR Latuda OR Lurasidone OR SM-13496 OR Hydrochloride, Lurasidone	527
#6	Clozapinum OR Clozaril OR Leponex OR Clozapine	13 295
#5	Aripiprazolum OR Aripiprazol OR OPC-14597 OR OPC 14597 OR Abilify OR Aripiprazole	4 522
#4	amisulpridum OR Sultopride Hydrochloride OR Barnetil OR LIN-1418 OR Sultopride	1 400
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR cost-effectiveness OR cost-utility OR	2 177 862

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
	CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* or cost*	
#2	((schizophrenia [MeSH Terms]) OR (schizophrenia)) OR ((((((Schizophrenias) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Disorder, Schizophrenic)) OR (Disorders, Schizophrenic)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Dementia Praecox))	151 531
#1	(((((adolescence) OR (adolescence [MeSH Terms])) OR (adolescent* [MeSH Terms])) OR (adolescent*)) OR (children)) OR (children [MeSH Terms]))	3 895 124
<b>Data ostatniego przeszukania: 9 kwietnia 2021</b>		

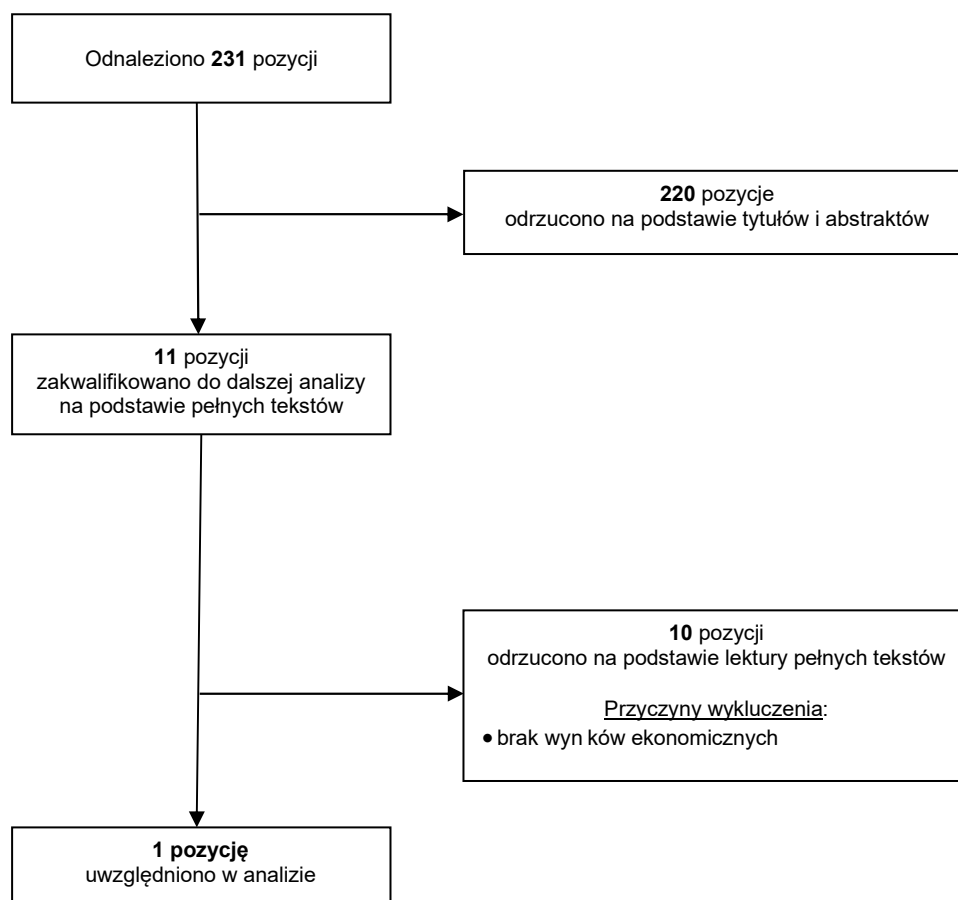
Tabela 75.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMIT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMIT	Szukaj: schizofrenia,	6	0
CADTH	Search: schizophrenia Result type: <i>Reports</i>	10	0
HAS	Medicines: lurasidone	1	0
ISPOR	Keyword: <i>schizophrenia</i> Topic: <i>Health Technology Assessment</i>	8	0
NICE	Search: schizophrenia, economic evaluation Document type: <i>Guidance</i>	28	1
SMC	Schizophrenia	18	0
<b>Łącznie</b>		<b>71</b>	<b>1</b>
<b>Data przeszukania: 9 kwietnia 2021</b>			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 231 rekordów (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 11 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 1 pozycję. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) oraz innych baz informacji medycznej**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych ze schizofrenią przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [35]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 18 grudnia 2020. Zastosowaną strategię przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76).

Kryterium włączenia do przeglądu analiz było raportowanie w publikacji danych o jakości życia (w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, SF-36, SF-6D, HUI lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii) u młodocianych pacjentów ze schizofrenią.

**Tabela 76.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia młodocianych pacjentów ze schizofrenią w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#5	#1 AND #2 AND #3	121

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	59 901
#2	((schizophrenia [MeSH Terms]) OR (schizophrenia)) OR ((((((Schizophrenias) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Disorder, Schizophrenic)) OR (Disorders, Schizophrenic)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Dementia Praecox))	149 592
#1	(((((adolescence) OR (adolescence [MeSH Terms])) OR (adolescent* [MeSH Terms])) OR (adolescent*)) OR (children)) OR (children [MeSH Terms]))	3 836 087
<b>Data przeszukania: 18 grudnia 2020</b>		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 121 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 21 prac (Rysunek 2).

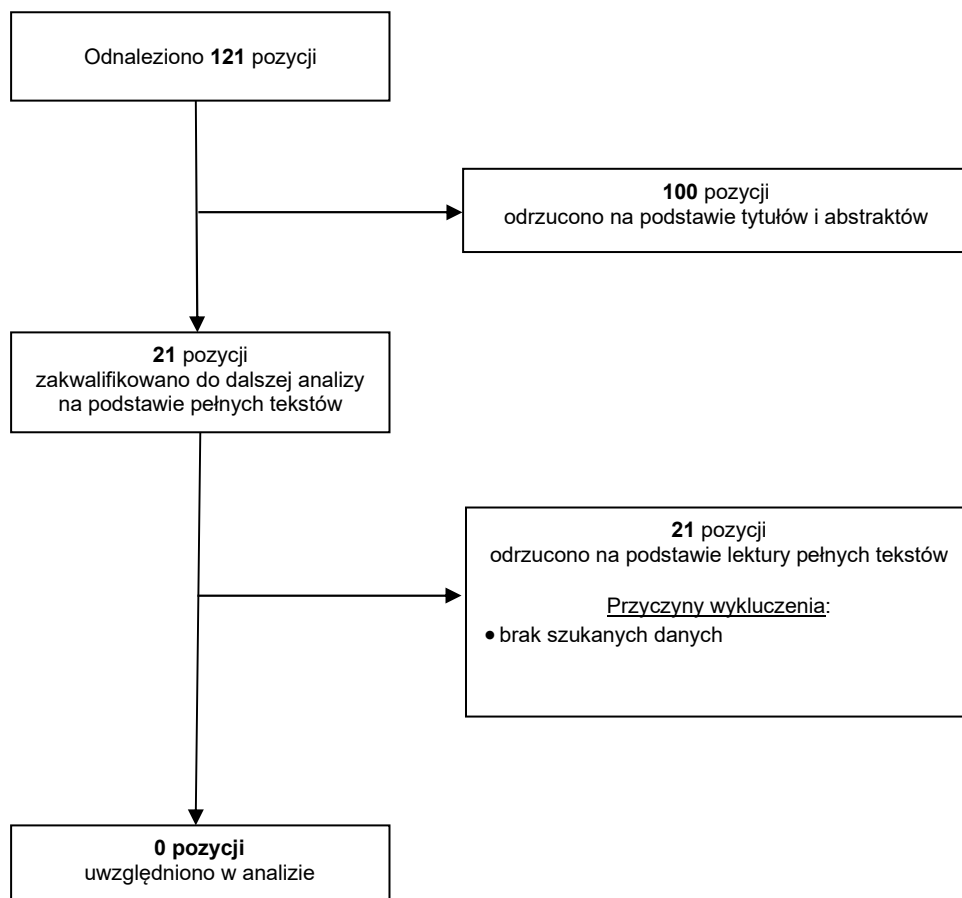
W związku z brakiem publikacji raportujących użyteczności w populacji dzieci, zdecydowano się przeprowadzić przeszukanie dla dorosłych. W tym celu wykorzystano przegląd analiz użyteczności z analizy ekonomicznej dla Latudy u dorosłych [4], który zgodnie z Wytycznymi [36] jest aktualny. Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie dla lat 2018-2020. Zastosowaną strategię przedstawiono poniżej (Tabela 77). Do analizy pełnych tekstów włączono 3 prace (Rysunek 3).

**Tabela 77.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia dorosłych pacjentów ze schizofrenią w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

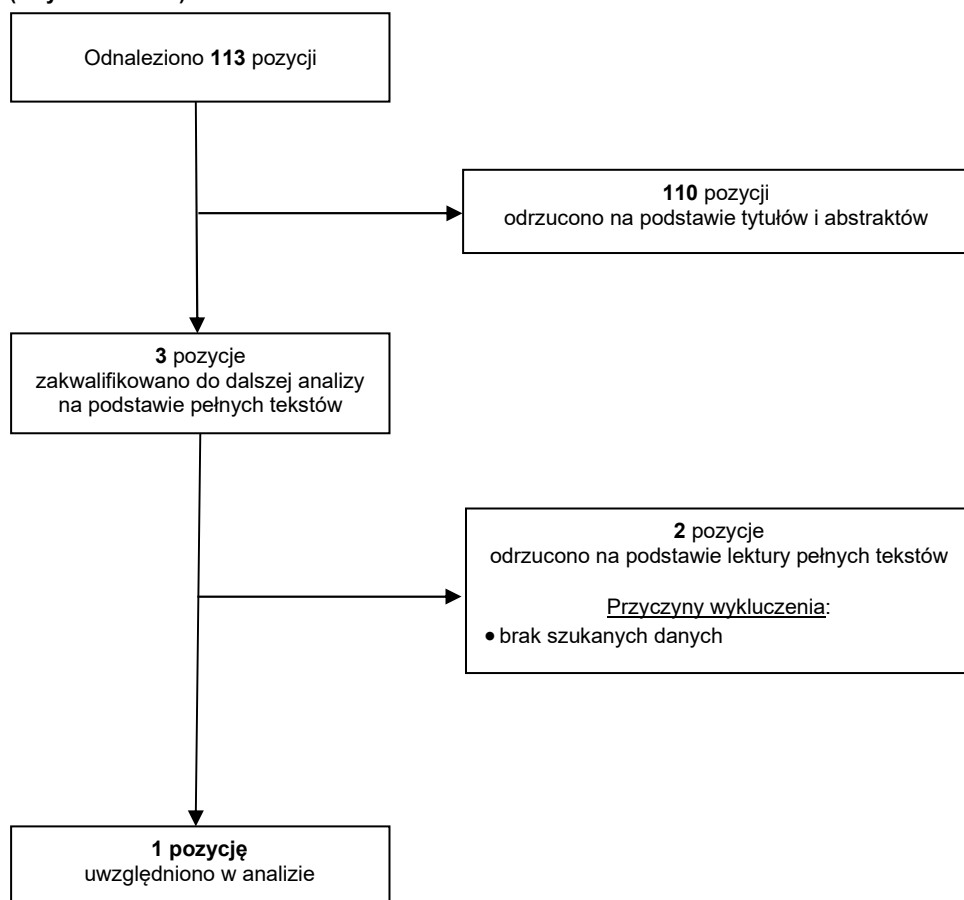
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#5	#1 AND #2 Filters: from 2018/1/1 – 2020/12/28	113
#3	#1 AND #2	518
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	59 953
#1	((schizophrenia [MeSH Terms]) OR (schizophrenia)) OR ((((((Schizophrenias) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Disorder, Schizophrenic)) OR (Disorders, Schizophrenic)) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Dementia Praecox))	149 691
<b>Data przeszukania: 28 grudnia 2020</b>		

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 publikacji, której wyniki opisano w rozdziale (rozdział 3.4).

**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji publikacji o jakości życia młodzieży ze schizofrenią w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)**



**Rysunek 3.**  
**Schemat selekcji publikacji o jakości życia dorosłych pacjentów ze schizofrenią w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)**



## A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 78.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa/ Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane/ komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
NICE 2010 [5]	Wielka Brytania	model Markowa, CUA	Perspektywa płatnika publicznego i / koszty: 3,5% efekty zdrowotne: 3,5%	3 lata	młodzież w wieku 15-17 lat	ARI – OLA – CLO OLA – ARI - CLO	QALY ARI – OLA – CLO: 2,597 OLA – ARI - CLO: 2,593  ARI – OLA – CLO dominuje