



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Latuda (lurazydon)
we wskazaniu:
leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku
od 13. roku życia
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.13.2021

Data ukończenia: 2 września 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Angelini Pharma Polska Sp. z o.o., o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIMS	skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych (ang. Abnormal Involuntary Movements Scale)
AKL	analiza kliniczna
APA	American Psychiatric Association
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARI	arypiprazol
ASN	asenapina
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
BIP	biuletyn informacji publicznej
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass indeks)
BNF	British National Formulary
BNFC	British National Formulary for Children
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BPRS-C	Brief Psychiatric Rating Scale–Child version
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAFAS	Child and Adolescent Functional Assessment Scale
CBB	Cogstate Brief Battery
CBT	terapia poznawczo-behawioralną (ang. cognitive–behavioral therapy)
CD	cena detaliczna
CGAS	skala ogólnej oceny dzieci (ang. Children’s Global Assessment Scale)
CGI-I	Clinical Global Impression Improvement
CGI-S	skala ogólnej oceny klinicznej mierząca ciężkość obecnych objawów (ang. Clinical Global Impression-Severity)
CGI-SS	Clinical Global Impression–Severity of Suicidality
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLO	klozapina
C-SSRS	Skala Oceny Skłonności Samobójczych Opracowana na Uniwersytecie Columbia (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen

CZN	cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DECIT–CGATS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia
DKMA	Danish Medicines Agency
DSM	klasyfikacji zaburzeń psychicznych (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBM	Medycyna Oparta na Faktach (ang. Evidence Based Medicine)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPS	objawy pozapiramidowe (ang. extrapyramidal symptoms)
ESRS	Extrapyramidal symptom rating scale
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GMMMG	Greater Manchester Medicines Management Group
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HDL	frakcja cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. high-density lipoprotein)
HSAC	Health Services Assessment Collaboration
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
IQ	iloraz inteligencji (ang. intelligence quotient)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL	frakcja cholesterolu o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LPIG	leki przeciwpsychotyczne I generacji
LPIIG	leki przeciwpsychotyczne II generacji
LSM	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
LUR	lurazydon
MAO	inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)

MHRA	Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
MOL	molindon
MSAC	Medical Services Advisory Committee
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	nieokreślone (ang. not otherwise specified)
OL	badanie otwarte (ang. open-label)
OLA	olanzapina
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	punkt procentowy
PAL	paliperydon
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrome Scale)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PQ-LES-Q	kwestionariusz jakości życia dzieci (ang. Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTP	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QUE	kwetiapina
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RIS	rysperydon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2020 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SAS	skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa (ang. Simpson-Angus Scale)
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SGA	leki przeciwpsychotyczne II generacji (ang. second-generation antipsychotic medication)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. standarized mortality ratio)
SoC	leczenie standardowe (ang. standard of care)
STESS	Subjective Treatment Emergent Symptoms Scale
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska (ang. European Union)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
VMAT2	inhibitorów pęcherzykowego transportera monoaminy 2 (ang. vesicular monoamine transporter-2)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIP	zyprazydon

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	52
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	52

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	74
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	78
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Aneks	92
16.	Załączniki.....	104

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 1.07.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1076.2021.3.KKL,
PLR.4500.1077.2021.3.KKL,
PLR.4500.1078.2021.3.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670
 - Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762
 - Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670:
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762:
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70, 00181
Rzym – Włochy

Wnioskodawca

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 181B
02-222 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 1.07.2021 r., znak PLR.4500.1076.2021.3.KKL, PLR.4500.1077.2021.3.KKL, PLR.4500.1078.2021.3.KKL (data wpływu do AOTMiT 1.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670;
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762;
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878.

we wskazaniu: „Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 r.ż.”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.07.2021, znak OT.4230.13.2021.KDe.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.08.2021 pismem znak OT.4230.13.2021.KDe.9 z dnia 09.08.2021.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Aneks do analizy efektywności klinicznej, [REDACTED] Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670; - Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762; - Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878;
Kod ATC	N 05 AE 05 - środki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne
Substancja czynna	chlorowodorek lurazydonu
Wnioskowane wskazanie	Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 r.ż.
Dawkowanie	Dzieci i młodzież Zalecana dawka początkowa wynosi 37 mg lurazydonu raz na dobę. Nie ma konieczności wstępnego dostosowania dawki. Produkt ten jest skuteczny w zakresie dawek od 37 do 74 mg raz na dobę. Dawka powinna być zwiększana w oparciu o ocenę lekarza i obserwowaną odpowiedź kliniczną. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 74 mg. Lurazydon u dzieci powinien być przepisywany przez eksperta psychiatrii dziecięcej.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT2A i 5-HT7 z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_2c i α_2a, wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi. Mechanizm działania mniej istotnego metabolitu lurazydonu, ID-14283, jest podobny do mechanizmu działania lurazydonu. Obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej wykazało, że lurazydon podawany zdrowym ochotnikom w zakresie dawek od 9 do 74 mg powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania 11C-raklopridu, ligandu receptora D2/D3, w obrębie jądra ogoniastego, skorupy i prążkowiec brzusznych.

Źródło: ChPL Latuda

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 listopada 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz (od 23 lipca 2020 r.) młodzieży w wieku od 13. roku życia
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podlega dodatkowemu monitorowaniu Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania oraz plan zarządzania ryzykiem (Risk Management Plan) – działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/latuda> (data dostępu: 2 sierpnia 2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze Latuda: 18,5 mg, 34 mg oraz 74 mg, były wcześniej oceniane w Agencji w ramach wniosku refundacyjnego (nr BIP AOTMiT: 192/2018) dla populacji dorosłych pacjentów z schizofrenią. Rada Przejrzystości wydała stanowisko pozytywne, natomiast Rekomendacja Prezesa AOTMiT była pozytywna warunkowo („(...) pod warunkiem obniżenia ceny leku, tak aby koszt terapii lurazydonem nie przekraczał kosztu terapii aktualnie refundowanymi komparatorami”).

Produkt leczniczy Latuda 74 mg podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji w celu określenia zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego (nr BIP AOTMiT: 12/2018) we wskazaniu: schizofrenia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne.

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

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

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMi/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2018 z dnia 20 grudnia 2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Latuda (lurasidonum) tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991108670; - Latuda (lurasidonum) tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991108762; - Latuda (lurasidonum) tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909991108878; we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leków dostępnych w aptece na receptę i wydawanie ich za odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wnioskowana technologia nie stanowi przełomu w leczeniu schizofrenii, jednak z uwagi na nieco odmienne efekty w stosunku do obecnie stosowanych leków jej zaakceptowanie poszerzy wachlarz możliwości farmakoterapii stosowanych przez psychiatrów i tym samym może przyczynić się do lepszej indywidualizacji leczenia. W związku z podobnym profilem działania lurazydonu i aripiprazolu, zwłaszcza w zakresie wpływu na masę ciała pacjentów, umieszczenie tych dwóch leków we wspólnej grupie limitowej, czyli dołączenie leku Latuda do grupy 178.7, Leki przeciwpsychotyczne – aripiprazol, zminimalizuje ryzyko wzrostu wydatków płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją lurazydonu. Produkt leczniczy Latuda 74 mg podlegał już ocenie Agencji, która określała zasadność wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego we wskazaniu: schizofrenia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne. W uzasadnieniach podano, że lurazydon ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa od większości pozostałych leków m.in. w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc w elektrokardiogramie, ale cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania objawów pozapiramidowych. Natomiast skuteczność lurazydonu jest niższa względem większości innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Rekomendacja nr 132/2018 Prezesa AOTMiT z dnia 28 grudnia 2018 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych pod warunkiem obniżenia ceny leku, tak aby koszt terapii lurazydonem nie przekraczał kosztu terapii aktualnie refundowanymi komparatorami. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wytyczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurazydon. Ze względu na fakt, że wytyczne wskazują na kierowanie się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej może przyczynić się do poszerzenia wachlarza dostępnych terapii w leczeniu schizofrenii. Analiza kliniczna wskazuje, że dla części punktów końcowych wnioskowana technologia jest mniej skuteczna niż aktualnie refundowane komparatory. (...) Metaanaliza badań krótkoterminowych nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy lurazydonem a aripiprazolem i kwetiapiną w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych, lurazydon był jednak istotnie statystycznie gorszy od olanzapiny w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów w skali PANSS/BPRS

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	oraz zakończenia leczenia (...). Niemniej jednak w metaanalizie badań długoterminowych odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść lurazydonu w zakresie zmniejszenia częstości hospitalizacji, zakończenia leczenia (w porównaniu z kwetiapiną), nasilenia objawów w skali PANSS (w porównaniu z aripiprazolem) oraz ocenę zmiany skali PANSS w podskali pozytywnej (w porównaniu z olanzapiną) Należy wskazać, że wyniki analizy klinicznej sugerują korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem komparatorów, przede wszystkim w zakresie niższej szansy wzrostu masy ciała. Należy wskazać, że analiza kliniczna charakteryzowała się licznymi ograniczeniami, znacząco ograniczającymi możliwość wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa lurazydonu (...). Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem komparatorów.(...) Przeprowadzone obliczenia własne Agencji dotyczące porównania kosztów miesięcznych terapii ocenianej technologii z komparatorami, wskazują, że koszty terapii lurazydonem (po objęciu refundacją) mogą być wyższe niż obecnie refundowanych komparatorów. (...) Mając na uwadze powyższe wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz istotność ocenianego problemu zdrowotnego, Prezes Agencji wskazuje, na możliwość objęcia refundacją wnioskowanej technologii jako terapii ostatniego rzutu (po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji) pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2018 z dnia 26 marca 2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego leku Latuda, tabletki powlekane 75 mg we wskazaniu: schizofrenia, pod warunkiem refundowania opakowań o najniższej cenie za tabletkę 74 mg. <u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność leku w kontroli objawów psychiatrycznych na poziomie porównywalnym do innych leków przeciwpsychotycznych, przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Lurazydon wskazuje znamienne przewagę w zakresie niższego przyrostu masy ciała, wzrostu poziomu prolaktyny czy wydłużenia odstępu QTc, natomiast cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa w zakresie występowania objawów pozapiramidowych. Wytoczne leczenie schizofrenii nie określają sekwencji stosowania poszczególnych leków przeciwpsychotycznych, zalecają stosowanie leków II generacji o szerokim spektrum działania, będących lepiej tolerowanymi od leków klasycznych I generacji.
Rekomendacja nr 30/2018 Prezesa AOTMiT z dnia 10 kwietnia 2018 r.	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, uzasadniają finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej. <u>Uzasadnienie</u> Wytoczne kliniczne zalecają w leczeniu schizofrenii stosowanie leków przeciwpsychotycznych II generacji, do których należy lurazydon. Wytoczne wskazują na konieczność kierowania się indywidualnymi przesłankami podczas wyboru linii leczenia schizofrenii. Wyniki metaanalizy wskazują, że skuteczność lurazydonu jest niższa względem większości pozostałych leków przeciwpsychotycznych, natomiast lurazydon ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa od większości pozostałych leków w zakresie powodowania przyrostu masy ciała i wydłużenia odstępu QTc. Według eksperta oraz niektórych rekomendacji refundacyjnych, ze względu na brak wyższej skuteczności lurazydonu nad komparatorami, powinien on być stosowany w przypadkach, gdy terapia pozostałymi lekami jest nieskuteczna, leki te są przeciwwskazane lub wskazane jest unikanie tych działań niepożądanych, których ryzyko wystąpienia lub nasilenie jest mniejsze w przypadku stosowania lurazydonu. Biorąc pod uwagę powyższe, terapia lurazydonem powinna być zarezerwowana dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl. - [redacted] Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl. - [redacted] Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl. - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 r.ż.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje rozszerzenie populacji pacjentów w której lek jest aktualnie refundowany (dorośli z schizofrenią) o chorych na schizofrenię w wieku 13-18 lat. Proponowana zmiana jest zgodna z wskazaniem rejestracyjnym z ChPL Latuda.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Latuda, będzie on dostępny w aptece na receptę bezpłatnie, na podstawie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji (leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych mogą być kwalifikowane do kategorii odpłatności „bezpłatne”).

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

Grupa limitowa

Dla leku Latuda wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: „178.10 Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon”. Zmiana będzie dotyczyć rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla tego produktu. Obecnie preparat lurazydonu – Latuda refundowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Proponowana cena

Zaproponowane CZN leku Latuda (cena jest jednakowa dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku) jest równa minimalną CZN uzyskanymi na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku zadeklarowanymi przez wnioskodawcę, maksymalna CZN była wyższa.

Instrument dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Opinie ekspertów klinicznych

Ekspertki kliniczne, ankietowane przez Agencję wskazały na następujące problemy z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu:

- dr hab. n. med. Barbara Remberk – „Brak rejestracji większości leków przeciwpsychotycznych II generacji do leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży”;
- prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń - „Aktualnie w omawianej grupie wiekowej jest niewielka dostępność leków przeciwpsychotycznych nowszej generacji, szczególnie takich, które działają na objawy negatywne zaburzenia. Stosowanie neuroleptyków klasycznych związane jest często z pojawianiem się objawów pozapiramidowych, pogorszeniem funkcjonowania poznawczego pacjenta, co wpływa dodatkowo (obok objawów choroby podstawowej) na jakość jego życia, a także obniżenie wyników w nauce, tym samym osiągnięcia edukacyjne. Leki zarejestrowane w grupie wiekowej 13-15 lat w mniejszym zakresie niż omawiany produkt wpływają na objawy negatywne schizofrenii.”

Ekspertki zwróciły również uwagę, na rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu:

- dr hab. n. med. Barbara Remberk – „Ułatwienie dostępu do farmakoterapii”;
- prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń – „Leczenie farmakologiczne jest podstawą leczenia schizofrenii, pozostałe oddziaływania (m.in. psychoterapia, terapia środowiskowa) są ważnym uzupełnieniem leczenia podstawowego, jednak nie zastępują go.”

Jako potencjalne problemy, które mogą wystąpić w związku z stosowaniem ocenianej technologii medycznej ekspertki wskazały:

- dr hab. n. med. Barbara Remberk – „Leki przeciwpsychotyczne bywają stosowane poza rejestracją również we wskazaniach innych niż schizofrenia. Czasami jest to zasadne, a czasami nie.”
- prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń - „Pojawienie się objawów niepożądanych, które jednak są mniejsze niż w przypadku obecnie zarejestrowanych leków, a porównywalne z zarejestrowanym od 15 r.ż. aripiprazolem”.

3.2. Problem zdrowotny

Schizofrenia ICD-10 F20

Definicja

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

Źródło: Meder 2004, AWA Latuda (OT.4330.18.2018)

Klasyfikacja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 wyróżnia się kilka typów schizofrenii:

- schizofrenia paranoidalna (F.20.0);
- schizofrenia zdezorganizowana, inaczej hebefreniczna (F.20.1);
- schizofrenia katatoniczna (F20.2);
- schizofrenia niezróżnicowana (F20.3);
- depresja poschizofreniczna (F20.4);
- schizofrenia rezydualna, inaczej ubytkowa (F20.5);
- schizofrenia prosta (F20.6);
- schizofrenia innego rodzaju (F20.8)
- schizofrenia nieokreślona (F20.9)

Poza schizofrenią (F20) klasyfikacja ICD-10 wyróżnia także inne zaburzenia należące do spektrum schizofrenii:

- F21 – zaburzenia schizotypowe;
- F22 – uporczywe zaburzenie urojeniowe;
- F23 – ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne;
- F24 – indukowane zaburzenie urojeniowe;
- F25 – zaburzenia schizoafektywne;
- F28 – inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne;
- F29 – nieokreślona psychoza nieorganiczna.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z rozpoznaniem F20 – wszystkie podtypy. W przypadku, gdy pierwsze objawy schizofrenii pojawiają się pomiędzy 13. a 18. rokiem życia, czyli w okresie dojrzewania, choroba określana jest jako schizofrenia o wczesnym początku.

Epidemiologia

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych oraz rejestrów chorych, na podstawie których byłoby możliwe określenie liczebności populacji pacjentów ze schizofrenią w Polsce. Według WHO chorobowość schizofrenii

ogółem szacowana jest na 1% w skali świata, a zapadalność na 1,5 przypadku na 10 tys. osób rocznie. Z kolei chorobowość schizofrenii o wczesnym początku szacowana jest na 0,5% populacji światowej.

Oszacowana na podstawie odnalezionych danych literaturowych liczba chorych w Polsce wynosi: 350–500 tys., natomiast oszacowana zapadalność: 0,15–0,30 przypadku na 1000 osób/rok.

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dla schizofrenii w populacji młodzieży.

Źródło: Latuda APD, Kiejna 2014, Rada Ministrów 2017, Szkultecka-Dębek 2015

Rokowanie

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

Rokowanie u pacjentów w wieku 13–18 lat jest zróżnicowane, u części z nich choroba przebiega podobnie jak u dorosłych, a u niektórych choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem. Wczesny początek choroby charakteryzuje się gorszym rokowaniem, w szczególności w odniesieniu do ryzyka samobójstwa w przyszłości (samobójstwo jest przyczyną śmierci 5–10% pacjentów, u których zdiagnozowano schizofrenię). Ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby cierpiące na schizofrenię jest 3-krotnie wyższe u młodzieży i młodych dorosłych w porównaniu z populacją dorosłych. W przypadku młodzieży szczególnie niebezpieczne są pierwsze dwa lata choroby.

Źródło: Meder 2004, Biała Księga 2011, Wright 2008, Kiejna 2014, Falcone 2010, Pompili 2007, AWA Latuda (OT.4330.18.2018)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji według ekspertów klinicznych

Ekspert	Młodzież w wieku od 13 do < 18 r.ż. ze schizofrenią			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dr hab. n. med. Barbara Remberk Konsultant Krajowa w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Brak danych. Okolo 200 – 2 000 chorych	Brak danych. W populacji ogólnej 0,2/1 000	40%	Oszacowania własne
Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Stopień Przewodnicząca Zarządu Sekcji Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego	0,4% populacji poniżej 18 r.ż. (ok. 400 tys. wszystkich pacjentów, z czego 12-35% początek przed 20 r.ż. czyli ok. 48 - 140 tys.), 4% przed 15 r.ż. – czyli ok. 16 tys.)	7-40/100 tys. osób (cała populacja pacjentów); ilość nowych przypadków schizofrenii (cała populacja) - 21,8 zachorowań na 100 000 osób w ciągu roku (wskaźnik	ok 35%	Wciórka J., Rybakowski J., Pużyński S. Psychiatria Tom II, 2011 WHO World Health Organization (WHO). Schizophrenia. www.who.int/mental_health/management/schizophrenia , accessed March 2006

Ekspert	Młodzież w wieku od 13 do < 18 r.ż. ze schizofrenią			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
		zachorowalności 0,02%)		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3.08.2021. Wykorzystano słowa kluczowe: schizofrenia, schizofrenia. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Rekomendacji poszukiwano również w trakcie przeglądu abstraktów w ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji.

Odnaleziono 2 wytyczne polskie odnoszące się do: leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi (PTP 2019) oraz dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (KK 2012), w których nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla populacji docelowej (wiek 13-18 lat) oraz 4 wytyczne zagraniczne: 3 dotyczące leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży (Grover 2019, Abidi 2017, NICE 2016) oraz 1 dotyczącą leczenia schizofrenii w każdym wieku (APA 2020).

Oceniany lek został bezpośrednio wymieniony jedynie w rekomendacji PTP 2019 jako jeden z zalecanych do stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych. W odnalezionych rekomendacjach nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dla pacjentów w wieku 13-18 lat. Rekomendacje dotyczące populacji pediatrycznej zalecają jako postępowanie pierwszego wyboru, terapię za pomocą leków przeciwpsychotycznych w połączeniu z psychoterapią. W rekomendacji Grover 2019 wskazano, iż: „Dostępne wyniki badań wskazują na przewagę leków przeciwpsychotycznych nad placebo, porównywalną skuteczność leków przeciwpsychotycznych I i II generacji (LPIG i LPIIG) oraz lepszy profil bezpieczeństwa LPIIG nad LPIG”. W rekomendacjach zwrócono również uwagę na brak badań klinicznych oraz w związku z tym rejestracji wielu preparatów w populacji pediatrycznej, w związku z czym są one u dzieci i młodzieży stosowane off-label.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTP 2019 (Polska)	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi – zalecenia bez ograniczeń wiekowych W rekomendacji przedstawiono informacje na temat leków zalecanych w leczeniu pacjentów z schizofrenią z objawami negatywnymi na podstawie przeglądu systematycznego Krause 2018. W dokumencie nie przedstawiono bezpośrednich rekomendacji dotyczących stosowania poszczególnych leków, lecz przedstawiono podsumowanie dostępnych danych dotyczących ich skuteczności w leczeniu objawów negatywnych. Wśród zalecanych atypowych leków przeciwpsychotycznych wymieniono: amisulpryd, aripiprazol, kariprazynę, kłozapinę, kwetiapinę, lurazidon, olanzapinę, paliperidon, risperidon, sertindol i ziprazidon. W dokumencie nie uwzględniono leków przeciwpsychotycznych I generacji: „z jednej strony dane z piśmiennictwa nie wskazują na ich przewagę nad lekami nowej generacji, z drugiej zaś istnieje wiele dowodów potwierdzających ich niekorzystny profil objawów niepożądanych i gorszą tolerancję.” W rekomendacji nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla młodzieży w wieku 13-18 lat. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i>
zalecenia KK 2012 (Polska)	Rekomendacje dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) – zalecenia bez ograniczeń wiekowych <u>Ogólne zalecenia dotyczące stosowania LPIIG</u> • Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) powinno być uzasadnione klinicznie. • Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być uzasadniona klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Nie ma też uzasadnienia zmiana leczenia w sytuacji, gdy nie przeprowadzono następujących procedur: a) weryfikacji rozpoznania, b) oceny współpracy chorego przy leczeniu, c) oceny trafności doboru leku przeciwpsychotycznego, d) oceny wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego, e) oceny rachunku „korzyść-strata” wynikającego z perspektywy zmiany leku. • Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na LPIIG bez uzasadnienia. • Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Jednakże, biorąc pod uwagę wiedzę medyczną i doświadczenie, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL. W takim wypadku lekarz musi dokonać odpowiedniego wpisu do dokumentacji medycznej chorego, uzasadniającego zastosowanie danego leku. Wpis ten musi dowodzić, że lekarz dołożył należytej staranności w leczeniu chorego, czyli: - o prawidłowo rozpoznał zaburzenie wymagające leczenia i zastosował leki, które są wskazane do leczenia tego zaburzenia, a wskazanie to mieści się w ChPL zastosowanych leków, jednakże postępowanie takie nie spowodowało zadowalającego efektu klinicznego (tzn. okazało się nieskuteczne lub nie mogło być kontynuowane ze względu na przeciwwskazania medyczne); - o zastosował lek, który mimo iż nie ma w ChPL takiego wskazania, to według ogólnie dostępnej wiedzy zdobywanej na zasadach Medycyny Opartej na Faktach (EBM) bywa zalecany w leczeniu tego konkretnego zaburzenia; za takie dowody należy uznać informacje zawarte w opracowaniu „Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych”. • Leczenie LPIIG, tak jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż ryzyko pogorszenia wpisane jest w naturę psychoz. Dlatego zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego. <u>Szczególne wskazania do stosowania poszczególnych LPIIG objętych przepisami dotyczącymi refundacji (stan na 2012 r.)</u> • Olanzapina o przedłużonym działaniu: chorzy, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej. Leczenie wymaga zapewnienia możliwości obserwacji chorego przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, ze względu na ryzyko (niskie – ok. 0,1% wstrzyknięć) wystąpienia tzw. zespołu poiniekcyjnego, który charakteryzuje się objawami przedawkowania leku, tj. nadmiernego uspokojenia i/lub stanu majaczeniowego. • Risperidon o przedłużonym działaniu: chorzy, u których leczenie innymi lekami klasycznymi lub LPIIG nie dawało w przeszłości lub nie daje obecnie pożądanego efektu z powodu uporczywego braku współpracy chorych przy leczeniu tymi lekami. Poprzez „udokumentowany uporczywy brak współpracy” chorego w leczeniu należy rozumieć długotrwałe (trwające co najmniej 4 tygodnie) i utrzymujące się mimo prób zmiany postępowania chorego co najmniej jedno z poniższych:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o niestosowanie się chorego do zaleceń lekarza w przedmiocie przyjmowania leku w zalecanej dawce i w zalecany sposób; przez zalecenia lekarza rozumie się poinformowanie chorego o konieczności i sposobie leczenia (czyli wyborze leku, jego dawkowaniu i formie podawania leku); - o stosowanie leków i ich dawek niezgodnych z zaleceniem lekarza; - o dokonywanie przerw w przyjmowaniu leków, które nie są zalecane przez lekarza ani uzasadnione medycznie; - o niezgłaszanie się na kolejne wizyty do lekarza w sytuacji, gdy powoduje to niezalecane zmiany w przyjmowaniu leków. • Sertindol: chorzy, u których nie obserwuje się zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, oraz dodatkowo u których stan zdrowia psychicznego nie poprawił się lub poprawa ta nie była wystarczająca po uprzednim leczeniu innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji, lub chorzy, którzy źle tolerowali leczenie (sedacja, hyperprolaktynemia, objawy pozapiramidowe) innymi lekami neuroleptycznymi, w tym co najmniej jednym lekiem przeciwpsychotycznym II generacji. <u>Szczegółowe sytuacje kliniczne w których poszczególne LPIIG nie są zalecane:</u> a) amisulpryd: hyperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL, b) aripiprazol: znaczne pobudzenie, agitacja, c) asenapina: inne zaburzenia niż epizod maniackalny (od umiarkowanego do poważnego) w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, d) kwetiapina: niestabilizowane nadciśnienie tętnicze, skłonności do ortostatycznych spadków ciśnienia krwi, e) olanzapina: zespół metaboliczny, cukrzyca typu I lub II, BMI > 30, f) olanzapina o przedłużonym działaniu – patrz pkt d) oraz fakt, że chory nie był dotychczas leczony olanzapiną w formie doustnej, ze satysfakcjonującym efektem (odpowiednią stabilizacją obrazu klinicznego), g) risperidon: hyperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu PRL, nasilone objawy pozapiramidowe, h) risperidon o przedłużonym działaniu – patrz pkt f) i) sertindol: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca, j) ziprasidon: wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w m. sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca, nasilone objawy pozapiramidowe. W rekomendacji nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla młodzieży w wieku 13-18 lat. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i>
Grover 2019 (Indie)	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży W dokumencie przedstawiono ogólne zasady dotyczące leczenia dzieci i młodzieży ze schizofrenią, bez przedstawiania konkretnych zaleceń. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące leczenia farmakologicznego. Leki przeciwpsychotyczne Leki przeciwpsychotyczne są uważane za leczenie pierwszego wyboru u młodzieży ze schizofrenią i powinny być stosowane razem z psychoterapią. Większość leków przeciwpsychotycznych nie została oceniona w populacji w wieku 13-18 lat. Dostępne wyniki badań wskazują na przewagę leków przeciwpsychotycznych nad placebo, porównywalną skuteczność leków przeciwpsychotycznych I i II generacji (LPIG i LPIIG) oraz lepszy profil bezpieczeństwa LPIIG nad LPIG. Leki przeciwpsychotyczne względem placebo, mają udowodnioną skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych oraz brak wpływu na objawy negatywne. Kłozapina jest bardziej efektywna względem innych LPIIG, pozostałe leki z tej grupy nie różnią się efektywnością. Mniej pacjentów przerywa terapię LPIIG niż LPIG. Poszczególne leki mają zróżnicowany profil bezpieczeństwa: objawy pozapiramidowe występują częściej u pacjentów leczonych LPIG, hiperprolaktynemia jest częstsza u pacjentów leczonych LPIG i risperidone, wzrost masy ciała oraz metaboliczne działania niepożądane są częstsze u pacjentów leczonych LPIIG zwłaszcza olanzapiną. W pierwszej kolejności można stosować wszystkie leki z grupy LPIIG, z wyjątkiem kłozapiny. FDA w leczeniu pacjentów z schizofrenią w wieku 13-18 lat zaleca: haloperidol, molindon, rysperydon, aripiprazol, kwetiapinę, paliperidon i olanzapinę. Sugeruje się, aby wybór konkretnego środka opierał się na profilu działań niepożądanych oraz innych czynnikach. Kłozapina powinna być zarezerwowana dla pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie. Przepisując leki przeciwpsychotyczne, lekarze muszą wyjaśnić pacjentowi i członkom rodziny: dostępne opcje leczenia, możliwe skutki uboczne, potrzebę monitorowania, co zrobić w przypadku napotkania skutków ubocznych oraz jakie środki behawioralne są wymagane w celu zminimalizowania skutków ubocznych terapii. Terapię lekami przeciwpsychotycznymi należy rozpoczynać od najniższej możliwej dawki, a pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem pojawiających się działań niepożądanych. Dawki należy stopniowo zwiększać do minimalnych skutecznych dawek terapeutycznych. U dzieci i młodzieży oceniano wyłącznie doustne postacie leków przeciwpsychotycznych. Na ogół nie zaleca się stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot u dzieci i młodzieży. Za właściwy czas terapii za pomocą leków przeciwpsychotycznych uważa się stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek terapeutycznych przez co najmniej 6–8 tygodni, z wyjątkiem kłozapiny, gdzie minimalny czas

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	trwania terapii powinien wynosić co najmniej 3–6 miesięcy. Jeśli pacjent nie wykazuje właściwej odpowiedzi terapeutycznej, należy rozważyć zmianę leku przeciwpsychotycznego. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i>
Abidi 2017 (Kanada)	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży <u>Zalecenia dotyczące pierwszych epizodów choroby</u> - Należy pilnie skierować wszystkie dzieci i młodzież z pierwszym epizodem utrzymujących się objawów psychotycznych (trwających 4 tygodnie lub dłużej) do specjalistycznej opieki zdrowia psychicznego lub do placówek zajmujących się wczesną interwencją w zakresie psychoz, w tym do specjalisty psychiatry przeszkolonego w zakresie zdrowia psychicznego dzieci/młodzieży (silna rekomendacja); - Leczenie za pomocą leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży z pierwszymi epizodami utrzymujących się objawów psychotycznych nie powinno być rozpoczynane w podstawowej opiece zdrowotnej, chyba że odbywa się to w porozumieniu z psychiatrą przeszkolonym w zakresie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży (silna rekomendacja); - U dzieci i młodzieży z pierwszym epizodem psychozy należy rozpocząć leczenie za pomocą leków przeciwpsychotycznych w połączeniu z interwencjami psychologicznymi/psychospołecznymi (silna rekomendacja); - Wybór leku przeciwpsychotycznego i sposobu jego podawania, powinni dokonać: rodzice/opiekunowie młodszych dzieci lub młodzież i jej rodzice/opiekunowie oraz pracownicy służby zdrowia. Należy podać informacje odpowiednie dla wieku i omówić prawdopodobne korzyści i możliwe skutki uboczne każdego leku, w tym (silna rekomendacja): - metaboliczne (wzrost masy ciała, cukrzyca); - pozapiramidalne (w tym akatyzja, dyskineza i dystonia); - sercowo-naczyniowe (w tym wydłużenie odcinka QT); - hormonalne (w tym wzrost poziomu prolaktyny); - inne zdarzenia niepożądane (w tym nieprzyjemne subiektywne doznania, interakcje z innymi lekami); - Przed rozpoczęciem terapii dzieci i młodzieży ze schizofrenią za pomocą leku przeciwpsychotycznego lub jego zmianą, w zależności od tego jaki lek jest rozważany i od sytuacji klinicznej, sugeruje się wykonanie elektrokardiogramu, zwłaszcza w przypadku (silna rekomendacja): - jest to zapisane w bazie danych produktów leczniczych Health Canada; - badanie fizykalne wykazało określone ryzyko sercowo-naczyniowe (takie jak rozpoznanie wysokiego ciśnienia krwi); - pacjent wcześniej cierpiał na choroby sercowo-naczyniowe; - w rodzinie występuje choroba sercowo-naczyniowa, taka jak przedwczesna nagła śmierć sercowa lub wydłużony odstęp QT; - Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi należy traktować jako indywidualną próbę terapeutyczną. Należy uwzględnić następujące elementy (silna rekomendacja): - na podstawie wywiadu z pacjentem i rodzicami/opiekunami określić jakie działania niepożądane pacjent jest najbardziej i najmniej skłonny tolerować; - zanotuj wskazania do zastosowania oraz oczekiwane korzyści i zagrożenia związane z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz oczekiwany czas w którym nastąpi poprawa objawów i pojawią się działania niepożądane; - leczenie należy rozpocząć od dawki poniżej dolnej granicy licencjonowanego zakresu dla dorosłych, jeśli lek nie jest zarejestrowany dla dzieci i młodzieży oraz od dawki równej dolnej granicy licencjonowanego zakresu, jeśli lek jest zarejestrowany dla dzieci i młodzieży; powoli podwyższać w zakresie dawek zalecanym przez bazę danych produktów leczniczych Health Canada; - uzasadnić i zapisać powody dla zastosowania dawek przekraczających zalecenia zamieszczone w bazie danych produktów leczniczych Health Canada; - zapisać powody kontynuacji, zmiany lub zaprzestania leczenia oraz skutki takich zmian; - leczenie optymalną dawką powinno trwać od 4 do 6 tygodni. - Należy zapewnić monitorowanie zdrowia fizycznego i skutków leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży, które powinno być zapewnione z wykorzystaniem podstawowej oraz specjalistycznej opieki zdrowotnej (silna rekomendacja); - Omów wszelkie nieprzepisane terapie, które chcą zastosować pacjenci i ich rodzice/opiekunowie. Omów bezpieczeństwo i skuteczność tych terapii oraz ich możliwą ingerencję w terapeutyczne efekty przepisanych leków i interwencji psychologicznych (silna rekomendacja). - Porozmawiaj z pacjentem oraz rodzicami lub opiekunami na temat używania konopi indyjskich, alkoholu, tytoniu oraz leków i narkotyków wydawanych na receptę i bez recepty. Omów ich możliwą ingerencję w terapeutyczne skutki przepisanych leków i interwencji psychologicznych oraz potencjał leków do zaostrzenia objawów psychotycznych (silna rekomendacja); - Nie należy rozpoczynać terapii skojarzonych lekami przeciwpsychotycznymi, z wyjątkiem krótkich okresów (np. podczas zmiany leku) (silna rekomendacja).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Zalecenia dotycząc wczesnego okresu choroby, po fazie ostrej</u> - Należy regularnie oceniać skutki zastosowanego leczenia przeciwpsychotycznego z uwzględnieniem osiąganych efektów klinicznych i działań niepożądanych; - W początkowym okresie zdrowienia po zakończeniu fazy ostrej epizodu, należy zastanowić się z pacjentem i jego rodzicami /opiekunami nad jego przebiegiem oraz jego wpływem na zdrowie pacjenta. Należy również zaplanować postępowanie przy wystąpieniu kolejnego epizodu (silna rekomendacja); - Należy poinformować pacjenta oraz jego rodziców/opiekunów, o wysokim ryzyku nawrotu choroby w ciągu 1 do 2 lat w przypadku przerwania leczenia ostrego epizodu choroby (silna rekomendacja); - W trakcie obniżania dawki lub przerywania terapii lekiem przeciwpsychotycznym, należy postępować stopniowo i regularnie monitorować wystąpienie objawów nawrotu choroby (silna rekomendacja); - Po obniżeniu dawki lub przerwaniu terapii lekiem przeciwpsychotycznym, należy monitorować wystąpienie nawrotu choroby przez co najmniej 2 lata (silna rekomendacja); <u>Zalecenia dotyczące późnych ostrych epizodów choroby</u> - Dzieciom i młodzieży z ostrym nawrotem psychozy lub schizofrenii należy zaproponować leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z interwencjami psychologicznymi (interwencja rodzinna z indywidualną terapią poznawczo-behawioralną [CBT]) (silna rekomendacja); - Dzieciom i młodzieży z ostrym nawrotem psychozy lub schizofrenii należy zaoferować leki przeciwpsychotyczne lub przedstawić istniejące opcje leczenia farmakologicznego. Na wybór leku powinny mieć wpływ te same kryteria, które rozważa się przy rozpoczynaniu leczenia. Należy wziąć pod uwagę reakcje kliniczne i skutki uboczne związane z obecnym i poprzednim lekiem oraz monitorować zgodnie z aktualnymi zaleceniami. <u>Sila rekomendacji:</u> - rekomendacja która musi być stosowana – postępowanie określone w przepisach obowiązującego prawa; - silna rekomendacja – u zdecydowanej większości pacjentów zastosowanie postępowania przyniesie korzyści i jest efektywne kosztowo; - warunkowa rekomendacja - u większości pacjentów zastosowanie postępowania przyniesie korzyści i jest efektywne kosztowo, jednak istnieją inne opcje o podobnych cechach. Wybór powinien być uzależniony od indywidualnych potrzeb pacjenta.
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii i psychoz u dzieci i młodzieży Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania terapii u dzieci i młodzieży ze schizofrenią lub psychozą. <u>Zalecenia dotyczące pierwszych epizodów choroby</u> - Leki przeciwpsychotyczne u dzieci i młodzieży z pierwszym objawem utrzymujących się objawów psychotycznych nie powinny być rozpoczynane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, chyba że odbywa się to w porozumieniu z lekarzem specjalistą psychiatrą przeszkolonym w zakresie zdrowia psychicznego dzieci i młodzieży - U dzieci i młodzieży z pierwszym epizodem objawów psychotycznych należy zaoferować terapię: - doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi w skojarzeniu z - psychoterapią (interwencja rodzinna z indywidualną terapią poznawczo-behawioralną [CBT]); - Jeżeli pacjent i jego rodzice/opiekunowie chcą zastosować wyłącznie interwencje psychologiczne (interwencje rodzinne z indywidualną CBT) bez leków przeciwpsychotycznych, poinformuj, że interwencje psychologiczne są bardziej skuteczne, gdy są stosowane w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli dziecko lub młoda osoba i ich rodzice lub opiekunowie nadal chcą samodzielnie wypróbować interwencje psychologiczne, zaproponuj interwencję rodzinną z indywidualną CBT. Należy ustalić limit czasu (1 miesiąc lub mniej) na dokonanie przeglądu opcji leczenia, w tym wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych. Należy monitorować objawy, poziom dystresu, upośledzenia i poziom funkcjonowania, w tym zaangażowanie i osiągnięcia edukacyjne; <u>Wybór leków przeciwpsychotycznych</u> - Wyboru leku przeciwpsychotycznego powinni dokonać rodzice lub opiekunowie młodszych dzieci lub wspólnie młodzi i jej rodzice/opiekunowie oraz pracownicy służby zdrowia. Należy przedstawić dopasowane do wieku informacje i omówić prawdopodobne korzyści i możliwe skutki uboczne każdego leku, w tym: - metaboliczne (w tym wzrost masy ciała i cukrzyca); - pozapiramidalne (w tym akatyzja, dyskineza i dystonia); - sercowo-naczyniowe (w tym wydłużenie odcinka QT); - hormonalne (w tym wzrost poziomu prolaktyny); - inne zdarzenia niepożądane (w tym nieprzyjemne subiektywne doznania); <u>Zasady użycia leków przeciwpsychotycznych</u> - Przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwpsychotycznymi należy przeprowadzić i udokumentować wstępne rozpoznanie obejmujące opis: - waga i wzrost (z uwzględnieniem odpowiednich wzorców);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- obwód talii i bioder; - tętno i ciśnienie krwi; - poziom glukozy we krwi na czczo, hemoglobina glikozylowana (HbA1c), profil lipidowy krwi i poziom prolaktyny; - ocenę wszelkich zaburzeń ruchowych; - ocenę stanu odżywienia, diety i poziomu aktywności fizycznej; • Przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwpsychotycznymi należy pacjentowi zaproponować elektrokardiogram, w przypadku: - gdy jest zalecane w ChPL leku; - w badaniu przedmiotowym zdiagnozowano ryzyko sercowo-naczyniowe (np.: podwyższenie ciśnienia); - pacjent wcześniej cierpiał na choroby sercowo-naczyniowe; - w rodzinie występuje choroba sercowo-naczyniowa, taka jak przedwczesna nagła śmierć sercowa lub wydłużony odstęp QT; • Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi należy traktować jako indywidualną próbę terapeutyczną. Należy uwzględnić następujące elementy: - na podstawie wywiadu z pacjentem i rodzicami/opiekunami określić jakie działania niepożądane pacjent jest najbardziej i najmniej skłonny tolerować; - zanotuj wskazania do zastosowania oraz oczekiwane korzyści i zagrożenia związane z doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz oczekiwany czas, w którym nastąpi poprawa objawów i pojawią się działania niepożądane; - leczenie należy rozpocząć od dawki poniżej dolnej granicy licencjonowanego zakresu dla dorosłych, jeśli lek nie jest zarejestrowany dla dzieci i młodzieży oraz od dawki równej dolnej granicy licencjonowanego zakresu, jeśli lek jest zarejestrowany dla dzieci i młodzieży; powoli podwyższać w zakresie dawek zalecanym przez British National Formulary (BNF), British National Formulary for Children (BNFC) lub ChPL; - uzasadnić i zapisać powody dla zastosowania dawek przekraczających zalecenia zamieszczone w BNF, BNFC lub ChPL; - zapisać powody kontynuacji, zmiany lub zaprzestania leczenia oraz skutki takich zmian; - leczenie optymalną dawką powinno trwać od 4 do 6 tygodni; • Należy stale monitorować i zapisywać następujące informacje przez cały czas leczenie, ale zwłaszcza podczas wstępnego ustalania dawki: - skuteczność terapii, włączając zmiany objawów oraz zachowania; - skutki uboczne leczenia, biorąc pod uwagę nakładanie się niektórych działań niepożądanych i klinicznych cech schizofrenii (np. nakładanie się akatyzy i pobudzenia lub lęku); - pojawienie się zaburzeń ruchowych; - waga, co tydzień przez pierwsze 6 tygodni, następnie co 12 tygodni, a następnie co 6 miesięcy (naniesione na siatkę wzrostu wagi); - wzrost, co 6 miesięcy (naniesione na siatkę wzrostu); - obwód talii i bioder, co 6 miesięcy (wykreślony na wykresie centylowym); - tętno i ciśnienie krwi (wykreślone na wykresie centylowym) po 12 tygodniach, a następnie co 6 miesięcy; - poziom glukozy we krwi na czczo, HbA1c, poziom lipidów i prolaktyny we krwi po 12 tygodniach, a następnie co 6 miesięcy; - przestrzeganie zaleceń terapeutycznych; - kondycja zdrowia fizycznego; Monitorowanie stanu zdrowia fizycznego i skutków leków przeciwpsychotycznych u dzieci i młodzieży przez co najmniej pierwsze 12 miesięcy lub do czasu ustabilizowania się ich stanu, powinno być prowadzone w ramach specjalistycznej opieki medycznej. Następnie odpowiedzialność za to monitorowanie może zostać przeniesiona na opiekę podstawową. • Należy z pacjentem oraz rodzicami/opiekunami omówić zastosowanie wszelkich nieprzepisanych przez lekarza formy leczenia (w tym terapię uzupełniającą). Należy omówić bezpieczeństwo i skuteczność omawianych terapii oraz ich możliwą ingerencję w terapeutyczne efekty przepisanych leków i interwencji psychologicznych; • Należy z pacjentem oraz ich rodzicami lub opiekunami omówić używanie alkoholu, tytoniu, leków na receptę i bez recepty oraz nielegalnych narkotyków. Należy omówić ich możliwą ingerencję w terapeutyczne skutki przepisanych leków i interwencji psychologicznych oraz potencjał nielegalnych leków do zaostrzania objawów psychotycznych; • Nie należy stosować nasycających dawek leków przeciwpsychotycznych (często określanych jako „szybka neuroleptyzacja”); • Nie należy stosować skojarzonych terapii z pomocą leków przeciwpsychotycznych, z wyjątkiem krótkich okresów (na przykład podczas zmiany leku);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Przepisując chlorpromazynę, należy ostrzec, że może powodować nadwrażliwość skóry na światło. W razie potrzeby należy doradzić użycie kremu przeciwsłonecznego; - Należy co roku oceniać zastosowaną terapię z pomocą leków przeciwpsychotycznych, w tym zaobserwowane korzyści i wszelkie skutki uboczne. <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i>
APA 2020 (USA)	Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii - zalecenia bez ograniczeń wiekowych <u>Zalecenia dotyczące zastosowania farmakoterapii</u> - APA zaleca stosowanie u pacjentów ze schizofrenią leków przeciwpsychotycznych i jednocześnie monitorowanie ich skuteczności klinicznej oraz działań niepożądanych (1A); - APA zaleca, aby u pacjentów, u których nastąpiła poprawa objawów po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych, kontynuowali terapię lekami przeciwpsychotycznymi (1A); - APA sugeruje, aby u pacjentów, u których nastąpiła poprawa objawów po zastosowaniu leku przeciwpsychotycznego, kontynuowali terapię tym samym lekiem (2B); - APA rekomenduje zastosowanie kłozapiny u pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią (1B); - APA rekomenduje zastosowanie kłozapiny u pacjentów u których pomimo stosowania innego leczenia, występuje ryzyko podjęcia prób samobójczych lub popełnienia samobójstwa (1B); - APA sugeruje zastosowanie kłozapiny u pacjentów, u których pomimo stosowania innego leczenia, występują zachowania agresywne (2C); - APA sugeruje zastosowanie wstrzykiwanych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonej formie działania u pacjentów preferujących taką postać leków oraz u pacjentów z udokumentowaną lub nieokreśloną historią przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania farmakoterapii (2B); - APA zaleca stosowanie leków antycholinergicznym u pacjentów z ostrą dystonią związaną z leczeniem przeciwpsychotycznym (1C); - APA sugeruje następujące postępowanie u pacjentów z parkinsonizmem wywołanym przez leczenie preparatami przeciwpsychotycznymi: zmniejszenie dawki stosowanych leków przeciwpsychotycznych, zmianę stosowanych leków przeciwpsychotycznych, leczenia za pomocą leków antycholinergicznym (2C); - APA sugeruje następujące postępowanie u pacjentów z akatyzją wywołaną przez leczenie preparatami przeciwpsychotycznymi: zmniejszenie dawki stosowanych leków przeciwpsychotycznych, zmianę stosowanych leków przeciwpsychotycznych, dodanie leczenia benzodiazepiną lub blokerami beta-adrenergicznymi (2C); - APA zaleca u pacjentów z wywołaną przez leczenie przeciwpsychotyczne umiarkowaną lub ciężką dyskinezą późną prowadzącą do niepełnosprawności, leczenia za pomocą odwracalnych inhibitorów pęcherzykowego transportera monoaminy 2 (VMAT2); W rekomendacji nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla młodzieży w wieku 13-18 lat. <u>Sila rekomendacji:</u> 1 – rekomendacja/zalecenie: wskazuje na przekonanie, że korzyści z interwencji wyraźnie przeważają nad szkodami 2 – sugestia: wskazuje na niepewność czy korzyści z interwencji wyraźnie przeważają nad szkodami <u>Poziom dowodów</u> A – Wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią kierunku oszacowania efektu B – Umiarkowane przekonanie, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania mogą zmienić kierunek oszacowania efektu C – Niska pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią kierunek oszacowania efektu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Barbara Remberk Konsultant Krajowa w dziedzinie psychiatrii dzieci i młodzieży	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Stopeń Przewodnicząca Zarządu Sekcji Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Arypiprazol – Zarejestrowany w schizofrenii od 15 r.ż. Ze względu na profil działania nie może być stosowany u wszystkich pacjentów; Risperidon – Lek w tej grupie wiekowej jest zarejestrowany w innych wskazaniach Olanzapina – Lek zarejestrowany od 18 r.ż. Leki przeciwpsychotyczne I generacji - Niektóre z leków są zarejestrowane u dzieci i młodzieży, ale w praktyce klinicznej są rzadko stosowane z powodu działań niepożądanych. Brak danych o odsetkach pacjentów stosujących poszczególne substancje.	W wieku 13-15 r.ż. - Brak rejestracji leków przeciwpsychotycznych nowej generacji (m.in. działających na objawy negatywne)
		W wieku 15-18 r.ż. - Rejestracja aripiprazolu, działającego na objawy pozytywne i negatywne
Technologie stosowane w przypadku objęcia refundacją oceniającej technologii	Nastąpi zmniejszenie odsetka pacjentów leczonych za pomocą wyżej wymienionych substancji	W wieku 13-15 r.ż. - Możliwość stosowania leków nowej generacji w tej grupie wiekowej
		W wieku 15-18 r.ż. - Możliwość stosowania leku działającego na objawy negatywne, depresyjne i w mniejszym zakresie pozytywne

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.65), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Leki posiadające rejestrację i refundację w populacji zbliżonej do docelowej (15-18 lat):
 - aripiprazol (wskazanie rejestracyjne u młodzieży w wieku ≥ 15 lat);
 - kłozapina (brak ograniczeń wiekowych, nie rekomendowana u pacjentów w wieku < 16 lat);
- Leki nie posiadające rejestracji w populacji docelowej (15-18 lat), refundowane w niej *off-label*:
 - amisulpryd;
 - kwetiapina;
 - olanzapina;
 - rysperydon;
 - sertindol;
 - zyprazydon;

Szczegółowe dane przedstawiono w aneksie do niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
arypiprazol kwetiapina olanzapina rysperydon	„Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat preferują stosowanie leków II generacji (SGA), spośród których w Polsce refundacją w tej grupie wiekowej objętych jest 8 preparatów: aripiprazol, amisulpryd, kłozapina, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon. Spośród ww. aktualnie substancji tylko aripiprazol i kłozapina są zarejestrowane w populacji częściowo zgodnej z populacją docelową analiz (arypiprazol i kłozapina są zarejestrowane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i więcej), natomiast ich refundacja obejmuje wszystkich pacjentów będących przedmiotem tej analizy (13–17 lat). Natomiast pozostałe leki (amisulpryd, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon) refundowane są w Polsce w populacji docelowej pacjentów w wieku 13–17 lat poza wskazaniami rejestracyjnymi (...). [Redacted] Kłozapina jest lekiem umiejscawianym dalej w ścieżce terapii schizofrenii – po niepowodzeniu bądź oporności na pozostałe SGA. [Redacted] [Redacted] „W analizie problemu decyzyjnego wskazano, że komparatorem są najczęściej stosowane leki z grupy SGA (arypiprazol, kwetiapina, olanzapina, rysperydon – komentarz analityka Agencji). W analizie wpływu na budżet ocena poszerzona została na wszystkie dostępne leki z grupy SGA (arypiprazol, amisulpryd, kłozapina, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon - komentarz analityka Agencji).”	Wnioskodawca przy doborze komparatorów uwzględnił rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące rzeczywistej refundacji preparatów w populacji docelowej. Uwzględniono zarówno preparaty zarejestrowane do stosowania w populacji docelowej (częściowo: wiek 15-17 lat), jak i terapie off- label. Należy zwrócić uwagę, iż w AKL i CUA wnioskodawcy uwzględniono leki najczęściej stosowane w populacji docelowej natomiast w AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie leki SGA II generacji stosowane w populacji docelowej w Polsce. Wybór zasadny, dokonany zgodnie z wytycznymi HTA.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy „była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii lurazydonem (Latuda) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13–17 lat.”

W AKL wnioskodawcy wskazano, iż w ramach przeprowadzonego przeszukania badań wtórnych (przeglądów systematycznych dla interwencji i komparatorów przeprowadzonych w populacji docelowej) zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne, „z których jeden przeprowadzony w populacji docelowej uznano za podstawę do oparcia na nim analizy klinicznej”: Arango 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową „oparty o badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności lurazydonu (LUR) w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u młodzieży ze schizofrenią”. Do przeglądu systematycznego Arango 2019 włączano jedynie badania eksperymentalne dotyczące epizodu zaostrzenia choroby, w związku z czym, w ramach AKL wnioskodawcy „przeprowadzono dwa przeszukania źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań pierwotnych:

- pierwsze przeszukanie dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – aktualizacja przeglądu systematycznego Arango 2019,
- drugie przeszukanie dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej.”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Młodzież w wieku 13–17 lat ze schizofrenią, w tym podgrupy tego przedziału wiekowego” <u>Terapia podtrzymująca</u> : w przypadku braku badań obejmujących populację docelową „poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej”		„Schizofrenia u pacjentów dorosłych”	Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.
Interwencja*	lurazydon (LUR)		-	brak uwag
Komparatory	<u>Terapia zaostrzenia choroby</u> : aripiprazol (ARI), asenapina (ASN), kłozapina (CLO), olanzapina (OLA), paliperydon (PAL), rysperydon (RIS), kwetiapina (QUE), zyprazydon (ZIP) lub placebo (PLC) <u>Terapia podtrzymująca</u> : ARI, OLA, RIS, QUE, PLC lub brak komparatora		-	Wnioskodawca, jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał: ARI, QUE, OLA oraz RIS (patrz rozdz. 3.6.niniejszej AWA).
Punkty końcowe	<u>Terapia zaostrzenia choroby</u> : • ocena w skali PANSS ¹ , • ocena w skali CGI-S ² , • odpowiedź na leczenie,	<u>Terapia podtrzymująca</u> : • ocena w skali PANSS, • ocena w skali CGI-S, • ocena w skali CGAS ³ ,	-	W ramach wyszukiwania dotyczącego terapii zaostrzenia choroby nie uwzględniono punktu końcowego odnoszącego

¹ Skala PANSS (ang. Positive and Negative Syndrome Scale) – powszechnie używana w badaniach dotyczących schizofrenii; oparta jest na informacjach zebranych w krótkim (45-50-minutowym) wywiadzie z pacjentem, rodziną, znajomymi, lekarzem prowadzącym i porównaniu danych ze skalą, która składa się z 30 pozycji różnych objawów psychopatologicznych ocenianych w 7-stopniowym nasileniu, gdzie 1 oznacza brak objawów psychopatologicznych, a 7 – ekstremalnie ciężkie objawy. Wzrost punktacji w skali PANSS oznacza pogorszenie stanu chorego.

² Skala CGI-S (ang. Clinical Global Impression-Severity) – jedna z 3 podskal Ogólnego Wrażenia Klinicznego (ang. Clinical Global Impression), skupiająca się na stopniu ciężkości choroby, informuje jak ciężko chory jest pacjent w danym momencie. Odpowiedzi to wartości liczbowe z zakresu 1 do 7, gdzie 1 oznacza brak choroby, a 7 odpowiada najcięższemu z możliwych przebiegów choroby. Wzrost punktacji w skali CGI-S oznacza pogorszenie stanu chorego.

³ Skala CGAS (ang. Children's Global Assessment Scale) – służy do oceny ogólnego poziomu funkcjonowania i ciężkości chorób psychicznych u dzieci i młodzieży (ocenia codzienne funkcjonowanie i zachowania, takie jak nawyki higieny osobistej,

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• nawrót choroby, • zmiana w masie ciała, • zmiana w BMI, • zmiana w poziomie cholesterolu HDL, • zmiana w poziomie cholesterolu LDL, • zmiana w poziomie cholesterolu całkowitego, • zmiana w poziomie triglicerydów, • zmiana w poziomie glukozy, • zaprzestanie terapii ogółem, • zaprzestanie terapii z powodu braku efektywności, • zaprzestanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, • akatyzja, • objawy pozapiramidowe, • sedacja, • senność.	• odpowiedź na leczenie, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia		się ogólnie do bezpieczeństwa terapii.
Typ badań	<u>Terapia zaostrzenia choroby:</u> • „badania kliniczne z randomizacją”	<u>Terapia podtrzymująca:</u> • „badania kliniczne z randomizacją lub bez randomizacji, • badania obserwacyjne porównawcze, a w przypadku braku badań porównawczych – badania obserwacyjne dla interwencji (np. seria przypadków, rejestr)”	<u>Terapia zaostrzenia choroby:</u> • „badania kliniczne bez randomizacji” <u>Terapia podtrzymująca:</u> • „opisy pojedynczych przypadków”	brak uwag
Inne kryteria	• „badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej)”	„Badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.”		brak uwag

* W AKL wnioskodawcy w ramach kryteriów włączenia badań pierwotnych dotyczących terapii epizodu zaostrzenia choroby, jako interwencję wskazano też inne doustne leki przeciwpsychotyczne oceniane w ramach przeglądu systematycznego Arango 2019, tj.: aripiprazol (ARI), asenapinę (ASN), klozapinę (CLO), olanzapinę (OLA), paliperidon (PAL), rysperydon (RIS), kwetiapinę (QUE) oraz zyprazydon (ZIP).

Kryteria selekcji badań wtórnych przedstawiono w rozdz. A.1. w Aneksie do AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w pierwszej kolejności wykonano wyszukiwanie badań wtórnych, dokonano przeszukania w bazach: Medline (via PubMed), Embase i Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 13.01.2021 r., wskazano także, iż dnia 28.04.2021 r. przeprowadzono aktualizację przeszukania.

W celu odnalezienia badań pierwotnych, w przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, dokonano przeszukania w bazach: Medline (via PubMed), Embase i CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), ponadto, przeszukano także rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką zaburzeń psychicznych, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Jako datę wyszukiwania aktualizacyjnego dotyczącego odnalezionego i włączonego do AKL wnioskodawcy przeglądu systematycznego

schematy snu i ryzyko samobójstwa). Opiera się na punktacji od 1 do 100. Spadek punktacji w skali CGAS oznacza pogorszenie stanu chorego (niższy wynik wskazuje na bardziej poważne upośledzenie w codziennym funkcjonowaniu).

Arango 2019 podano 13.01.2021 r., dla przeszukania dla terapii podtrzymującej i efektywności rzeczywistej: 17.02.2021 r. Wskazano, iż oba przeszukania zaktualizowano 28.04.2021 r.

Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji i populacji. Zastosowano filtry własne odnoszące się do metodyki badań, a w ramach wyszukiwania aktualizującego przeglądu systematycznego Arango 2019 dodatkowo zastosowano filtr dotyczący daty publikacji (tj. badania opublikowane po 4.06.2016 r.). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych. Nie wskazano, czy przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu lub z udziałem pomocy trzeciej osoby, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż stopień zgodności między analitykami wnioskodawcy wyniósł 100%. Przedstawiono wykorzystane słowa kluczowe oraz liczbę odnalezionych rekordów dla poszczególnych przeszukań w bazach medycznych, a także wykaz badań wykluczonych z AKL wnioskodawcy wraz ze wskazaniem powodu wykluczenia.

W Agencji, w dniu 12.07.2021 r., przeprowadzono wyszukiwanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące bazy medyczne: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne:

- Arango 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności LUR w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią, do którego włączano randomizowane badania eksperymentalne dotyczące terapii epizodu zaostrzenia choroby. W przeglądzie Arango 2019 uwzględniono 1 badanie RCT dotyczące stosowania lurazydonu (Goldman 2017: LUR vs. PLC).

Przegląd ten, ze względu, iż został przeprowadzony w populacji docelowej, został przez wnioskodawcę uznany za podstawę analizy klinicznej w zakresie leczenia zaostrzenia choroby.

- Krause 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwpsychotycznych (w tym LUR) u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, zaburzeniami schizofrenicznymi lub zaburzeniami schizoafektywnymi. W przeglądzie Krause 2018 uwzględniono 1 badanie RCT dotyczące stosowania lurazydonu (Goldman 2017: LUR vs. PLC).

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono następujące badania pierwotne:

- terapia epizodu zaostrzenia choroby – włączono badania uwzględnione w przeglądzie Arango 2019:
 - 1 badanie dotyczące LUR: Goldman 2017 – badanie RCT (opisane w 13 publikacjach), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo LUR vs. PLC w populacji pacjentów w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią;
 - 1 badanie RCT dla porównania ARI vs PLC: Findling 2008;
 - 1 badanie RCT dla porównania kłozapina vs OLA: Shaw 2006;
 - 1 badanie RCT dla porównania OLA vs PLC: Kryzhanovskaya 2009;
 - 1 badanie RCT dla porównania OLA vs RIS: Mozes 2006;
 - 1 badanie RCT dla porównania poliperydon o przedłużonym działaniu vs ARI: Savitz 2015;
 - 1 badanie RCT dla porównania QUE vs PLC: Findling 2012;
 - 1 badanie RCT dla porównania RIS vs OLA vs QUE: Jensen 2008;
 - 1 badanie RCT dla porównania RIS vs PLC: Haas 2009.

Uwzględniono także 3 badania włączone do przeglądu Arango 2019, które dotyczyły interwencji niebędących komparatorem w niniejszej AWA (asenapina, poliperydon o przedłużonym działaniu, zyprazydon).

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań RCT spełniających kryteria włączenia.

- terapia podtrzymująca:
 - 1 badanie dotyczące LUR: Correll 2020 – nierandomizowane, jednoramienne badanie (opisane w 24 publikacjach), stanowiące przedłużenie badania Goldman 2017;
 - 3 badania dla ARI: 31-05-243 Study, Correll 2017, Matsumoto 2018;
 - 5 badań dla OLA: Dabkowska 2002, Detke 2016, Dittmann 2008, Kumra 2008, Ross 2003;
 - 1 badanie dla QUE: Findling 2013;
 - 1 badanie dla RIS i OLA: Findling 2010
 - 2 badania dla RIS: Pandina 2012, Ruan 2010.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności rzeczywistej dla LUR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
Goldman 2017* NCT01911429 <u>Źródło finansowania:</u> Sunovion Pharmaceuticals	Międzynarodowe (14 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (72 ośrodki, w tym 3 z Polski), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych. • hipoteza: <i>superiority</i>; • okres obserwacji: 6 tyg.; • interwencje: - LUR 40 mg/d: 1 tabletka LUR á 40 mg + 1 tabletka PLC raz dziennie; - LUR 80 mg/d: przez pierwsze 3 dni: 1 tabletka LUR á 40 mg + 1 tabletka PLC raz dziennie, w kolejnych dniach: 2 tabletki LUR á 40 mg raz dziennie; - PLC: 2 tabletki raz dziennie.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • zdiagnozowana schizofrenia (w oparciu o kryteria DSM-IV-TR, potwierdzony w Dziecięcym Harmonogramie Dotyczącym Zaburzeń Afektywnych i Schizofrenii dla Dzieci w Wiek Szkolnym); • ostra faza choroby trwająca ≤ 2 mies.; • wynik w skali PANSS ≥ 70; • wynik w skali CGI-S ≥ 4. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • obecność innej diagnozy w oparciu o kryteria DSM-IV, która była głównym przedmiotem leczenia w ciągu ostatnich 3 mies.; • obecna w przeszłości lub aktualna diagnoza niepełnosprawności intelektualnej lub innego zaburzenia neurologicznego; • klinicznie istotne nadużywanie alkoholu lub innych substancji w ciągu ostatnich 6 mies.; • udowodnione umiarkowane lub poważne zaburzenia ruchowe; • nieuniknione ryzyko samobójstwa lub obrażeń ciała własnego lub innych osób; • redukcja wyniku w skali PANSS >25% pomiędzy badaniami przesiewowymi a momentem włączenia do badania (baseline) lub wynik w skali PANSS >120 w momencie badań przesiewowych lub w momencie włączenia do badania (baseline). <u>Liczba pacjentów:</u> 327, w tym: • LUR 40 mg: 108 • LUR 80 mg: 106 • PLC: 113	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana w skali PANSS w 6 tyg. względem wartości początkowych (ang. baseline) <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana w skali CGI-S; • ocena w podskali PANSS, obejmująca objawy pozytywne, negatywne, psychopatologiczne ogólne oraz pobudliwość; • jakość życia: wyniki kwestionariusza Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q); • zmiana w skali CGAS; • profil bezpieczeństwa.
Correll 2020** NCT01914393 <u>Źródło finansowania:</u>	Międzynarodowe (14 krajów, w tym Polska), wieloośrodkowe (65 ośrodków), otwarte (ang. open-label, OL),	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • wcześniejsze ukończenie udziału w badaniu NCT01911429	<u>Pierwszorzędowy:</u> • nie wskazano. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana w skali PANSS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>Sunovion Pharmaceuticals</i>	jednoramienne badanie III fazy, badanie zakończone. • okres obserwacji: 104 tyg.; • interwencja: - LUR: przez pierwszy tydzień: 1 tabletka LUR á 40 mg raz dziennie (niezależnie od stosowanego dawkowania w badaniu NCT01911429, w tym pacjenci wcześniej leczeni PLC), następnie dawka ustalana indywidualnie, w zakresie dawek: 20, 40, 60 lub 80 mg/d.	• w ocenie badacza pacjent musiał być uznany za odpowiedniego kandydata do udziału w trwającym 104 tyg. badaniu klinicznym i był w stanie spełnić wymogi protokołu; • pacjenci, którzy w ocenie badacza wykazują ryzyka samobójstwa lub zranienia siebie lub innych osób; • brak umiarkowanych lub ciężkich objawów pozapiramidowych, dystonii, późnych dyskinez ani żadnych innych zaburzeń ruchowych; • zgoda na stosowanie medycznie odpowiedniej antykoncepcji, w przypadku pacjentów aktywnych seksualnie. <u>Liczba pacjentów:</u> 271, w tym, we wcześniejszym badaniu NCT01911429 otrzymujących terapię: • LUR 40 mg: 90; • LUR 80 mg: 91; • PLC: 90.	• ocena w podskali PANSS, obejmująca objawy pozytywne, negatywne, psychopatologiczne ogólne oraz pobudliwość; • zmiana w skali CGI-S; • zmiana w skali Children's Global Assessment Scale (CGAS); • jakość życia: zmiana w skali PQ-LES-Q; • profil bezpieczeństwa.
31-05-243 Study NCT01001702 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.</i>	Wieloośrodkowe (35 ośrodków w Argentynie, Bułgarii, Chorwacji, Indiach, Rosji, Serbii i Czarnogórze, Południowej Afryce i Ukrainie), otwarte, jednoramienne badanie III fazy, badanie zakończone. • okres obserwacji: 72 mies.; • interwencje: - ARI: doustnie w dawce 5,10 lub 15 mg, dawkowanie w zakresie 5-30 mg/d.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wcześniejszy udział w badaniu 31-03-241 dla pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią lub poprzedzającym je podwójnie zaślepionym badaniu 31-03-239; • wiek: 13-17 lat lub osoby dorosłe, które ukończyły 18 lat w trakcie badania 31-03-241 lub poprzedzającego je podwójnie zaślepionego badania 31-03-239; • schizofrenia, potwierdzona wg kryteriów DSM-IV. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • współtowarzysząca poważna, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa, nowo zdiagnozowana cukrzyca, padaczka, historia napadów drgawkowych, urazu głowy, udar lub inna niestabilna jednostka chorobowa; • znaczące ryzyko popełnienia samobójstwa; • brak stosowania odpowiednich metod antykoncepcji; • ciąża. <u>Liczba pacjentów:</u> 85	<u>Pierwszorzędowy:</u> • bezpieczeństwo terapii. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana w skali CGI-S; • toksyczność terapii; • zmiana masy ciała; • zmiany w wynikach: badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych; • liczba pacjentów z myślami lub zachowaniami samobójczymi (wg skali C-SSRS); • jakość życia.
Correll 2017 NCT 01149655 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.</i>	Wieloośrodkowe (50 ośrodków w Indiach, Malezji, Filipinach, Rumunii, Rosji, Tajwanie i USA), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, składające się z 3 części: faza przejścia z aktualnego leczenia do monoterapii ARI (4-6 tygodni), faza stabilizacji doustnym ARI (7-21 tygodni) oraz faza podwójnie zaślepiona dotycząca porównania ARI vs. PLC. • hipoteza: <i>superiority</i> ; • okres obserwacji (faza zaślepiona): 52 tyg.; • interwencje: - ARI: faza I: stopniowe zwiększanie dawki, aż do osiągnięcia co najmniej 10 mg/d, faza II i III: 10-30 mg/d;	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • schizofrenia, potwierdzona wg kryteriów DSM-IV; • czas trwania choroby ≥ 6 mies.; • nawrót/pogorszenie objawów w wyniku niestosowania leczenia przeciwpsychotycznego; • odpowiedź na leczenie lekiem innym niż kłozapina; • leczenie doustnym lekiem przeciwpsychotycznym innym niż kłozapina. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • diagnoza DSM-IV inna niż schizofrenia; • delirium, demencja, amnezja oraz inne zaburzenia poznawcze lub neurorozwojowe (poza zespołem Tourette'a) obecnie lub w przeszłości; • uzależnienie od substancji, w tym alkoholu (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) na 180 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych;	<u>Pierwszorzędowy:</u> • czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego o się nawrotu w zaślepionej fazie badania. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • czas od randomizacji do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego o się nawrotu; • odsetek pacjentów, u których doszło do pogorszenia objawów psychotycznych/zbliżającego o się nawrotu choroby; • odpowiedź na leczenie; • odsetek pacjentów z remisją; • przerwanie terapii;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- PLC.	• ciąża lub karmienie piersią; • osoby aktywnie seksualne niestosujące podwójnego zabezpieczenia; • pacjenci z ADHD leczeni stymulantami w roku poprzedzającym rozpoczęcie badań przesiewowych; • ostre objawy depresji na 30 dni przed rozpoczęciem badań przesiewowych; • padaczka, historia napadów drgawkowych (z wyjątkiem drgawek gorączkowych lub napadu pourazowego), historia ciężkiego urazu głowy lub udaru oraz inna niestabilna jednostka chorobowa (obecnie lub w przeszłości), subkliniczna niedoczynność tarczycy w przeszłości; • pacjenci z historią medyczną niekontrolowanej cukrzycy, labilnej lub niestabilnej cukrzycy (cukrzyca chwiejna), nowozdiagnozowaną cukrzycą lub klinicznie istotnie zaburzonymi pomiarami glukozy we krwi. <u>Liczba pacjentów:</u> • ARI: 98 • PLC: 48	• zmiana wyniku w skali PANSS (ogółem, objawy pozytywne, objawy negatywne); • zmiana wyniku w skali CGI-S; • zmiana wyniku w skali CGAS; • jakość życia; • toksyczność terapii.
Matsumoto 2018 NCT 01942161, NCT 01942148 <u>Źródło finansowania:</u> Otsuka Pharmaceutical Co.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych (6 tygodni: porównanie różnych dawek ARI), z przedłużeniem (badanie open-label). • okres obserwacji: 52 tyg.; • interwencje: - ARI: początkowo 2 mg/d, w dniach 3-8: zwiększona do 6 mg/d, a od 9 dnia: 6-25 mg/d (dawkowanie ustalane indywidualnie).	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • schizofrenia, potwierdzona wg kryteriów DSM-IV; • wcześniejszy udział w badaniu 031-09- 003 <u>Kryteria wykluczenia:</u> • diagnoza DSM-IV inna niż schizofrenia; • przymusowa hospitalizacja; • opóźnienie umysłowe; • choroby tarczycy, poważna choroba wątroby, nerek, serca lub hematologiczna, choroba Parkinsona; • pacjenci z historią lub powikłaniem organicznej choroby mózgu, zaburzeń drgawkowych, takimi jak padaczka, prób samobójczych, myśli samobójczych, samookaleczania, złośliwego zespołu neuroleptycznego, późnej dyskinezy, porażennej niedrożności jelit lub przewodnienia; • pacjenci z historią lub powikłaniem cukrzycy; • wynik ≥ 2 części pierwszej skali CGI-SS; • stan fizycznego wyczerpania z towarzyszącym odwodnieniem i niedożywieniem; • ciąża lub planowana ciąża, karmienie piersią. <u>Liczba pacjentów:</u> 68	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana wyniku w skali PANSS. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana w skali PANSS; • zmiana w skali CGI-S; • zmiana w skali CGI-I; • zmiana w skali CGAS; • zmiana w skali CGI-SS; • parametry antropometryczne; • toksyczność terapii.
Dąbkowska 2002 <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Polskie badanie jednoramienne. • okres obserwacji: 18 mies.; • interwencje: - OLA: 5-20 mg/d.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 12-19 lat; • schizofrenia, potwierdzona wg kryteriów DSM-IV. <u>Liczba pacjentów:</u> 19	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana wyniku w skali PANSS (w 18. mies.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana wyniku w skali PANSS (ogółem, objawy pozytywne, negatywne, ogólne, depresja i koncentracja uwagi); • zmiana wyniku w skali depresji Calgary; • toksyczność terapii;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			funkcjonowanie szkolne (podjęcie dalszej nauki i tryb jej realizowania).
Detke 2016 NCT00982020 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Company	Międzynarodowe, wieloośrodkowe (29 ośrodków, w tym w Polsce), otwarte, długoterminowe, randomizowane badanie IV fazy. W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie pacjentów ze schizofrenią. - hipoteza: <i>superiority</i>; - okres obserwacji: 52 tyg.; - interwencje: - OLA + standardowa terapia behawioralna: dawka początkowa OLA: 2,5 lub 5 mg/d, następnie zwiększana o 1,5/5 mg do zakresu 2,5-20 mg/d; - OLA + intensywna terapia behawioralna: dawka początkowa OLA: 2,5 lub 5 mg/d, następnie zwiększana o 1,5/5 mg do zakresu 2,5-20 mg/d.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 13-17 lat; - zdiagnozowana schizofrenia lub choroba afektywna dwubiegunowa typu I (epizody manii lub mieszane) wg kryteriów DSM-IV-TR; - pacjenci ze schizofrenią z wynikiem w skali BPRS-C ≥ 30, w tym ≥ 3 w zakresie halucynacji, urojeń lub osobliwych fantazji w trakcie badań przesiewowych i randomizacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ostry, ciężki lub niestabilny stan medyczny; - stwierdzone w przeszłości opóźnienie umysłowe; - obecna diagnoza autyzmu lub całościowego zaburzenia; - uzależnienie od substancji innych niż nikotyna lub kofeina w okresie 30 dni przed rozpoczęciem badania; - ryzyko samobójstwa; - pacjenci otrzymujący leczenie farmakologiczne kontrolujące wagę lub uczestniczący w programie behawioralnym obejmującym dietę i/lub ćwiczenia zmniejszające masę ciała; - przyjmowanie OLA przez ≥ 5 dni w ciągu miesiąca poprzedzającego badania przesiewowe; - stosowanie innych leków przeciwpsychotycznych, stabilizatorów nastroju, leków przeciwdrgawkowych (w celu stabilizacji nastroju) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej lub schizofrenii; - choroby, w których przebiegu zgon lub hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii mogą wystąpić w ciągu najbliższego roku. <u>Liczba pacjentów</u> (w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie pacjentów ze schizofrenią): 87	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana wartości BMI (w 52. tyg.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana wartości BMI; - zmiana w masie ciała i obwodzie talii; - zmiana w skali AIMS, BARS, SAS, C-SSRS; - zmiana w skali BPRS-C lub YMRS; - zmiana w skali CGI-S; - zmiana w wynkach badań laboratoryjnych, EKG, pomiarów parametrów życiowych.
Dittmann 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Lilly Deutschland GmbH	Wieloośrodkowe (ośrodki w Niemczech), otwarte, prospektywne badanie jednoramienne. - okres obserwacji: 24 tyg. - interwencje: - OLA: dawka pocz. 10 mg/d, po 1 tyg.: 5-15 mg/d, w 3-6 tyg.: 5-20 mg/d.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 12-21 lat; - zdiagnozowana schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne lub schizofrenopodobne (wg kryteriów DSM-IV); - wynik BPRS₀₋₆ ≥ 18 (w trakcie badań przesiewowych). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym dot. OLA; - poważna, niestabilna jednostka chorobowa; - nieustabilizowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy, jaskra z wąskim kątem przesączania, napady padaczkowe w przeszłości, agranulocytoza, żółtaczka, reakcja alergiczna na badany lek, nadużywanie substancji; - niedawne leczenie długodziałającymi neuroleptykami, inh bitorami MAO i innymi lekami o docelowym działaniu na OUN; - ciąża lub karmienie piersią.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana wyniku w skali BPRS (w 6. tyg.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana w skali BPRS; - zmiana w skali CGI-S; - zmiana w skali CGI-I - zmiana w masie ciała i wzroście; - zmiany w wynikach badań laboratoryjnych i pomiarów parametrów życiowych; - toksyczność terapii.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Liczba pacjentów:</u> 96	
Kumra 2008 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Mental Health grants P30 MH074543	Wieloośrodkowe, otwarte badanie typu extension z zachowaną randomizacją, w grupie pacjentów, który ukończyli podwójnie zaślepienie badanie Kumra 2008. - hipoteza: <i>superiority</i>; - okres obserwacji: 12 tyg. (faza zaślepienia) + 12 tyg. faza otwarta; - interwencje: - CLO: dawka max 500 mg/d; - OLA: OLA w dawce do 30 mg/d + CLO w dawce 20-750 mg/d.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 10-18 lat; - zdiagnozowana schizofrenia lub choroba schizoafektywna oporna na leczenie dwoma lekami przeciwpsychotycznymi; - ukończenie badania Kumra 2008 (faza zaślepienia). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - upośledzenie umysłowe, aktywne nadużywanie alkoholu lub narkotyków, występujące w przeszłości ciężkie reakcje niepożądane na CLO lub OLA, cięża lub niestabilna jednostka chorobowa; - brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu CLO (12 tygodni) z analogiczną dawką (300 mg/dzień lub wyższą) i/lub brak odpowiedzi w adekwatnym badaniu OLA (8 tygodni) w wysokiej dawce (20 mg/dzień lub wyższej). <u>Liczba pacjentów:</u> - CLO: 14 - OLA: 19	<u>Pierwszorzędowe:</u> - zmiana wyniku w skali BPRS (w 24. tyg.); - zmiana wyniku w skali CGI-S (w 24. tyg.); - zmiana wyniku w skali SANS (w 24. tyg.); - zmiana wyniku w skali CGAS (w 24. tyg.); - zmiana wyniku w skali STESS (w 24. tyg.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana wyniku w skali BPRS; - zmiany w wynikach badań laboratoryjnych; - zmiana wyniku w skali CGI-S; - zmiana wyniku w skali CGAS; - zmiana w masie ciała i BMI; - toksyczność terapii; - odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.
Ross 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Veterans' Administration Research Services, Public Health Servicegrant MH56539, Eli Lilly	Prospektywne, otwarte badanie jednoramienne. - okres obserwacji: 12 mies.; - interwencje: - OLA: średnia dawka: 5,1 mg w 3. tyg., 6,1 w 6. tyg., 7,7 mg w 3. mies., 9,3 mg w 6. mies., 10,4 mg w 12. mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 6-15 lat; - diagnoza dziecięcej schizofrenii; - brak współistniejącej choroby neurologicznej (np. drgawki lub guz); - brak uzależnienia od substancji; - brak choroby medycznej, przy której stosowanie leków przeciwpsychotycznych może być przeciwwskazane (np. zapalenie wątroby); - wynik BPRS-C ≥ 70 lub wynik podskali dla zaburzeń myślenia ≥ 5; - pacjenci nie stosujący w ostatnim czasie OLA, preferowalnie nie leczeni uprzednio badanym lekiem. <u>Liczba pacjentów:</u> 19	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana wyniku w skali BPRS-C (w 12. mies.); - zmiana wyniku w skali SAPS (w 12. mies.); - zmiana wyniku w skali SANS (w 12. mies.); - zmiana wyniku w skali CGAS (w 12. mies.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana wyniku w skali BPRS-C; - zmiana wyniku w skali SAPS; - zmiana wyniku w skali SANS; - zmiana wyniku w skali CGAS; - zmiana wyniku w skali SAS, AIMS, BARS; - toksyczność terapii.
Findling 2013 NCT00227305 <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Wieloośrodkowe (59 ośrodków, w tym ośrodki w Europie), otwarte jednoramienne badanie III fazy typu extension. - okres obserwacji: 26 tyg. - interwencje: - QUE: dawka początkowa: 50 mg zwiększana do 400 mg/d w 5. dniu, a następnie utrzymana (podanie w 1 lub 2 dawkach), zmniejszana do 200 mg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 13-17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią lub 10-17 lat z epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I (wg kryteriów DSM-IV-TR), którzy ukończyli lub przedwcześnie zakończyli udział w badaniu Findling 2012 lub Pathak 2013. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zdiagnozowane zaburzenia schizofrenopodobne, choroba schizoafektywna, zaburzenia psychiczne NOS (nieokreślone),	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Bezpieczeństwo i tolerancja terapii. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - toksyczność terapii; - zmiana w masie ciała i BMI; - zmiana wyn ku w skalach SAS, BARS, AIMS; - zmiana wyniku w skali PANSS; - zmiana wyniku w skali CGI;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	lub zwiększana do 800 mg/d.	choroba afektywna dwubiegunowa typu II, zaburzenia dwubiegunowe NOS (nieokreślone); • psychoza wywołana bezpośrednio chorobą lub stosowanym leczeniem; • występujące obecnie lub w przeszłości ryzyko samobójstwa lub zachowań niebezpiecznych; • uzależnienie lub nadużywanie substancji; • niestabilna choroba fizyczna lub metaboliczna, która mogłaby negatywnie wpłynąć na badany lek; • ciąża lub karmienie piersią. Liczba pacjentów: 175	• zmiana wyniku w skali CGAS; • jakość życia.
Findling 2010 NCT00053703 <i>Źródło finansowania:</i> University of North Carolina, Chapel Hill	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie IV fazy typu extension. • hipoteza: <i>equivalence</i>; • okres obserwacji: 44 tyg.; • interwencje: - OLA: 2,5-20 mg/d + PLC; - RIS: 0,6 mg/d + PLC; - MOL: 10-140 mg/d + benztropina 0,5 mg 2 x dziennie.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 8-19 lat; • spełnione kryteria diagnostyczne schizofrenii, zaburzeń schizofrenopodobnych lub choroby schizoafektywnej oraz wykazanie się odpowiednim stopniem tolerancji oraz odpowiedzi (20% spadek wyniku w skali PANSS + wyn k 1-2 w skali CGI-I) w 8-tygodniowej ostrej fazie badania; • pacjenci nieprzyjmujący długodziałających leków przeciwpsychotycznych przez co najmniej 6 miesięcy (stosowanie doustnych leków przeciwpsychotycznych było dozwolone na początku badania, pod warunkiem, iż pacjent nie brał udziału w adekwatnym badaniu klinicznym w trakcie trwającego obecnie epizodu); • dobre zdrowie fizyczne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • przyjmowanie RIS, OLA lub MOL przez ≥ 8 tygodni w trakcie obecnego epizodu, w tym 2 tyg. w maksymalnej dawce (6 mg/d dla RIS, 20 mg/d dla OLA lub 140 mg/d dla MOL); • stosowanie leków przeciwdepresyjnych lub normotymicznych krócej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania; • choroba afektywna dwubiegunowa, zespół stresu pourazowego, zaburzenia osobowości lub zaburzenia psychiczne NOS (nieokreślone); • zgodna z kryteriami DSM diagnoza poważnego epizodu depresyjnego, nadużywania substancji lub uzależnienia od substancji z zamiarem jej nielegalnego stosowania; • zaburzenia neurologiczne lub endokrynologiczne, które mogą powodować trudności w diagnozie lub są przeciwwskazaniem do leczenia przeciwpsychotycznego; • opóźnienie umysłowe; • ryzyko samobójstwa lub zachowań niebezpiecznych dla otoczenia; • ciąża lub odmowa na stosowanie antykoncepcji Liczba pacjentów: • OLA: 13 • RIS: 21 • MOL: 20	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana wyniku w skali PANSS (w 52. tyg.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> • zmiana wyniku w skali PANSS, • zmiana wyniku w skali BPRS-C, • zmiana wyniku w skali CGI-S, • zmiana wyniku w skali CAFAS, funkcje neuropsychiczne, • toksyczność terapii.
Pandina 2012 NCT00246285 <i>Źródło finansowania:</i>	Wieloośrodkowe (12 krajów, w tym Polska), jednoramienne, otwarte badanie III fazy typu extension.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 24 dni badania NCT00088075 lub NCT00034749 lub przerwali badanie z powodu problemów	<u>Pierwszorzędowy:</u> • zmiana wyniku w skali PANSS (w 6. mies.).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.	- okres obserwacji: 6-12 mies.; - interwencje: - RIS: pacjenci bezpośrednio włączonych do fazy OL i przyjmujących uprzednio RIS: dawka początkowa 0,5 mg, a pacjenci przyjmujący uprzednio doustny roztwór RIS: dawka początkowa: 0,01 mL/kg. Od dnia 6. dawka była stopniowo zwiększana do zakresu 2-6 mg/d.	z tolerancją, u których przewidywano korzyści z kontynuowania terapii, nie stwierdzono innych poważnych, niestabilnych chorób i charakteryzowali się ogólnym zdrowiem fizycznym; - pacjenci zdrowi fizycznie, bez poważnych chorób lub zaburzeń neurologicznych; - diagnoza schizofrenii wg kryteriów DSM-IV; - wynik w skali PANSS w zakresie 40-120. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - diagnoza zaburzeń dysocjacyjnych, choroby dysocjacyjnej, poważnego epizodu depresyjnego, choroby schizoafektywnej, zaburzeń schizofenopodobnych lub zaburzeniami psychotycznymi wywołanymi substancją; - opóźnienie umysłowe (IQ <70); - znane lub podejrzewane uzależnienie od substancji; - pacjenci ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa lub agresywnych zachowań; - pacjenci, u których od zakończenia lub opuszczenia badań NCT00088075 lub NCT00034749 minął ponad 1 tydzień. <u>Liczba pacjentów:</u> 390	<u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana wyniku w skali PANSS; - zmiana wyniku w skali CGI-I; - zmiana wyniku w skali CGI-S; - zmiana wyniku w skali CGAS; - toksyczność terapii; - zmiana w wynkach badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych; - zmiana w masie ciała i wzroście.
Ruan 2010 <u>Źródło finansowania:</u> <i>b.d.</i>	Długoterminowe, otwarte badanie jednoramienne. - okres obserwacji: 24 tyg.; - interwencje: - RIS: 25 lub 37,5 mg domięśniowego (max 50 mg/d) długodziałającego RIS, raz na 2 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 13-18 lat; - zdiagnozowana schizofrenia (wg kryteriów DSM-IV-TR); - czas leczenia doustną OLA lub RIS co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania; - stabilne objawowo stadium choroby z ogólnym wynikiem PANSS ≤ 80 oraz wynikiem ≤ 4 dla objawów, takich jak: konceptualna dezorganizacja, halucynacje, podejrzliwość i niezwyczajna treść myśli; - brak zmiany stosowanego leku na co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem badań przesiewowych; - BMI ≤ 35. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uzależnienia od substancji na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; - miarkowana lub ciężka opóźniona dyskineza; - wystąpienie w przeszłości złośliwego zespołu neuroleptycznego; - udokumentowana choroba organiczna ośrodkowego układu nerwowego; - napady drgawkowe wymagające stosowania leków; - ciężka nadwrażliwość/reakcja alergiczna na lek; - brak odpowiedzi na RIS; - klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG; - ostra, niestabilna lub nieuleczalna choroba; - myśli lub zachowania samobójcze w ostatnich 6 miesiącach; - wysokie ryzyko szkodliwego zachowania względem otoczenia; - ciąża, planowanie ciąży lub karmienie piersią.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - zmiana wyniku w skali PANSS (w 24 tyg.). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - zmiana wyniku w skali PANSS; - zmiana wyniku w skali CGI-S; - zmiana wyniku w skali ESRS; - toksyczność terapii; - zmiana w wynkach badań laboratoryjnych, EKG, parametrów życiowych; - zmiana masy ciała.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów: 31	
Badania wtórne			
Arango 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Sunovion Pharmaceuticals	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową badań RCT opublikowanych w języku angielskim. • przeszukane źródła: Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), the Cochrane Library (via Ovid); • data ostatniego przeszukiwania: 4.06.2016 r. • interwencje: LUR, ARI, ASN, CLO, OLA, RIS, PAL ER, QUE, ZIP, PLC.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek: 13-17 lat; • zdiagnozowana schizofrenia lub inne zaburzenia ze spektrum schizofrenii (tj. zaburzenie schizoafektywne, zaburzenie schizofreniczne i psychoza niewymienione gdzie indziej). <u>Włączone badania:</u> 13, w tym 1 badanie dotyczące LUR: Goldman 2017.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • nie wskazano. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • ocena w skali PANSS; • ocena w skali CGI-S; • wzrost masy ciała; • przerwanie badanie z jakiegokolwiek przyczyny; • objawy pozapiramidowe (ang. extrapyramidal symptoms, EPS); • akatyzyja.
Krause 2018 <u>Źródło finansowania:</u> grant z Ministerstwa Edukacji i Badań Naukowych Niemiec (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF, Grant number: FKZ 01KG1508)	Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową badań RCT opublikowanych w języku angielskim. • przeszukane źródła: Medline, Embase, PsycINFO, The Cochrane Library, Pubmed, Biosis, clinicaltrials.gov; • data ostatniego przeszukiwania: 12.12.2017 r. • interwencje: - SGA: LUR, ARI, ASN, CLO, OLA, RIS, PAL, QUE, ZIP, PLC; - FGA: loksapina, haloperydol, flufenazyna, molindon, tiorydazyna, tiotksen, trifluoperazyna, PLC.	<u>Kryteria włączenia:</u> • dzieci i młodzież; • zdiagnozowana schizofrenia, zaburzenie schizofreniczne lub zaburzenie schizoafektywne. <u>Włączone badania:</u> 28, w tym 1 badanie dotyczące LUR: Goldman 2017.	<u>Pierwszorzędowy:</u> • średnia zmiana wyników w skali PANSS lub innej zwalidowanej skali do oceny ogólnych objawów schizofrenii u dzieci. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • klinicznie istotna odpowiedź na leczenie; • zmiana w pozytywnych i negatywnych objawach schizofrenii; • rezygnacja z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny; • rezygnacja leczenia z powodu nieefektywnego leczenia; • występowanie zdarzeń niepożądanych.

* Publikacja pełnotekstowa, badanie opisane także w abstraktach / posterach konferencyjnych: Correll 2016, Correll 2017a, Correll 2019a, Correll 2019e, Findling 2017, Goldman 2016a, Goldman 2016b i Goldman 2017b, a także w rejestrze na stronie clinicaltrials.gov i rejestrze na stronie EMA oraz raportach EMA z 2016 i 2021 r.

** Publikacja pełnotekstowa, badanie opisane także w abstraktach / posterach konferencyjnych: Correll 2017b, Correll 2017c, Correll 2018, Correll 2019b, Correll 2019c, Correll 2019d, Correll 2019e, Correll 2020b, Correll 2020c, Goldman 2018a, Goldman 2018b, Goldman 2019, Harvey 2018a, Harvey 2018b, Tocco 2017a, Tocco 2017b, Tocco 2018, Tocco 2019, Tocco 2020, a także w rejestrze na stronie clinicaltrials.gov i rejestrze na stronie EMA oraz raportach EMA z 2019 i 2021 r.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 2.2., 2.7. i 3.3. AKL wnioskodawcy oraz A.2., B.1. i B.2. Aneksu do AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów, uwzględnione w przeglądzie systematycznym Arango 2019) zostały opisane w rozdziałach C. i D. Aneksu do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca jakość badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego, w tym do przeglądu systematycznego Arango 2019, ocenił narzędziem Cochrane Handbook. Do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wykorzystano skalę NICE, natomiast do oceny badań wtórnych (tj. odnalezione przeglądy systematyczne) zastosowano skalę AMSTAR 2. Zastosowane metody oceny jakości badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA (wytycznymi AOTMiT).

Poniżej przedstawiono ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook dla badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Ocena wiarygodności badań dotyczących komparatorów, uwzględnionych w odnalezionym przeglądzie systematycznym Arango 2019 i wykorzystanych do przeprowadzonego w nim porównania sieciowego, znajduje się w rozdz. C. Aneksu do AKL wnioskodawcy.

Podana poniżej ocena została zweryfikowana przez analityka Agencji.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook – ocena analityków Agencji

Badanie	Błąd selekcji		Błąd wykonania	Błąd detekcji	Błąd utraty	Błąd raportowania	Inne błędy
	Randomizacja	Ukrycie kodu alokacji					
Goldman 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Correll 2017	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Detke 2016	niejasne	niejasne	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Kumra 2008	niskie	niejasne	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Findling 2010	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

W analizie wnioskodawcy ryzyko błędu systematycznego w badaniu Goldman 2017 oceniono na niskie we wszystkich obszarach. W badaniu Correll 2017 ryzyko błędu selekcji, detekcji oraz ryzyko innych błędów oceniono jako niejasne, natomiast w pozostałych obszarach – jako niskie. W pozostałych badaniach RCT ryzyko popełnienia błędu systematycznego w większości obszarów oceniono jako niskie lub w przypadku braku wystarczających danych – jako niejasne (przede wszystkim w odniesieniu do ukrycia kodu alokacji). W opinii analityków Agencji, ryzyko błędu wykonania w badaniach Detke 2016 i Kumra 2008, ze względu na brak zaślepienia jest wysokie, a ryzyko błędu detekcji – niejasne. W odniesieniu do pozostałych domen, w opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w ww. badaniach RCT włączonym do AKL wnioskodawcy zostało prawidłowo oszacowane.

Większość badań jednoramiennych (31-05-243 Study, Matsumoto 2018, Findling 2013, Pandina 2012, Ruan 2010) oceniono na 7/8 pkt wg skali NICE (punkty odjęto za brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno), 2 badania (Dabrowska 2002, Ross 2003) oceniono na 5/8 pkt w skali NICE (punkty odjęto za przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku, brak jasnego sformułowania kryteriów włączenia/wykluczenia oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno), natomiast jedno badanie (Dittmann 2008) oceniono na 8/8 pkt w skali NICE.

Badania wtórne oceniono jako przeglądy niskiej (Arango 2019) oraz umiarkowanej (Krause 2018) jakości wg skali AMSTAR II. Analitycy Agencji dokonali oceny przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 i zgadzają się z przedstawioną przez wnioskodawcę oceną jakości badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8. AKL wnioskodawcy):

- „Brak porównania bezpośredniego LUR z komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE), w związku z czym wnioskowanie przeprowadzono w sposób pośredni, ze wszystkimi tego konsekwencjami:
 - dla terapii epizodu zaostrzenia choroby – na podstawie metaanalizy sieciowej Arango 2019,
 - dla terapii podtrzymującej – w postaci porównania jakościowego tj. tabelarycznego zestawienia wyników badań dla interwencji i komparatorów.”
- „Badanie randomizowane dla porównania LUR z PLC trwało 6 tygodni. Niemniej jednak dostępne jest badanie nierandomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo LUR w terapii podtrzymującej, które było jednym z najdłuższych badań dla terapii podtrzymującej włączonych do analizy i trwało 104 tygodnie (około 2 lata).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W opisie strategii wyszukiwania nie wskazano czy przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.
- W jednym badaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa LUR w ramach terapii podtrzymującej u młodzieży ze schizofrenią (badanie Correll 2020), włączano pacjentów, którzy wcześniej zakończyli udział w badaniu NCT01911429 (Goldman 2017): niezależnie od wcześniej stosowanej terapii (tj. LUR 40 mg, LUR 80 mg lub PLC). W związku z tym, 1/3 pacjentów w badaniu Correll 2020 (90/271, wcześniej otrzymujący PLC) nie stosowała LUR jako terapii podtrzymującej. W badaniu tym nie przedstawiono wyników z podziałem na rodzaj wcześniej (w ramach badania NCT01911429) przyjmowanej terapii (LUR / PLC).

- Populacja w części odnalezionych badań była szersza niż populacja wnioskowana: w badaniach Dittmann 2008, Kumra 2008, Findling 2010 włączano pacjentów ze schizofrenią, a także z zaburzeniami schizofrenopodobnymi oraz schizoafektywnymi. Odsetek pacjentów z diagnozą schizofrenii wynosił w ww. badaniach od 61 do 84%. W badaniach Detke 2016 i Findling 2013 kryteria włączenia obejmowały poza schizofrenią chorobę afektywną dwubiegunową typu I. Ponadto, w 5 badaniach (Dąbkowska 2002, Dittmann 2008, Kumra 2008, Ross 2003, Findling 2010) wiek włączanych pacjentów był szerszy niż wnioskowany (włączano pacjentów od 6 do 21 r.ż.), a do badania 31-05-243 Study włączono także osoby dorosłe, które ukończyły 18 lat w trakcie uczestnictwa w jednym z wcześniejszych badań (31-03-241 lub 31-03-239).
- W badaniach Dąbkowska 2002, Kumra 2008, Ross 2003 i Ruan 2010 liczebność populacji była niewielka (odpowiednio: 19, 33, 19, 31 pacjentów).

Populacja w badaniach Matsumoto 2018 i Kumra 2008 może nie w pełni odzwierciedlać populację polską: w badaniu Matsumoto 2018 populację stanowili Japończycy, a w badaniu Kumra 2008 jedynie 6 z 33 pacjentów było rasy kaukaskiej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8. AKL wnioskodawcy):

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy, błędnie wskazano, iż w ramach porównania pośredniego w przeglądzie systematycznym Arango 2019 dla porównania pośredniego LUR vs RIS, w odniesieniu do odsetka odpowiedzi „brak było możliwości przeprowadzenia porównania”, natomiast w ww. badaniu wtórnym (w suplemencie 2.) wyniki te były przedstawione.
- W AKL wnioskodawcy błędnie ekstrahowano dane z przeglądu systematycznego Arango 2019: dla porównania LUR vs RIS w odniesieniu do punktów końcowych „zmiana stężenia glukozy”, „zmiana poziomu cholesterolu całkowitego” i „zmiana poziomu triglicerydów” oraz punktu końcowego „senność” ocenianego w ramach analizy bezpieczeństwa; dla porównania LUR vs QUE w odniesieniu do punktu końcowego „zmiana poziomu triglicerydów”.

W AKL wnioskodawcy wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku w skali CGAS oraz zmiany jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży zaczerpnięto z badania Correll 2020 dostępnego w postaci zaakceptowanego manuskryptu (ang. accepted manuscript: authors' copy), natomiast na dzień złożenia wniosku ww. badanie dostępne było w postaci oficjalnie opublikowanej. Dane dotyczące wyników w skali CGAS oraz wyników kwestionariusza PQ-LES-Q zaprezentowane w opublikowanej wersji badania Correll 2020 różnią się od danych przedstawionych w zaakceptowanym manuskrypcie tego badania. Ponadto, w AKL wnioskodawcy błędnie zaprezentowano wyniki dot. kwestionariusza PQ-LES-Q (tab. 46. w AKL wnioskodawcy): wskazano, że w tabeli przedstawiono średnią procentową zmianę wyniku w kwestionariuszu PQ-LES-Q względem wartości początkowej fazy ostrej / fazy przedłużonej, natomiast w rzeczywistości przedstawiono zmianę tę wyrażoną w punktach procentowych (p.p.).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie: LUR vs PLC**Terapia epizodu zaostrzenia choroby: badanie Goldman 2017**

W badaniu Goldman 2017 wyniki dotyczące skuteczności LUR przedstawiono dla 2 grup: pacjentów stosujących LUR w dawce 40 mg/d oraz pacjentów stosujących LUR w dawce 80 mg/d. W ramach wniosku refundacyjnego nie określono wnioskowanego sposobu dawkowania, natomiast zgodnie z ChPL Latuda, u dzieci i młodzieży dawka początkowa lurazydonu wynosi 37 mg/d, a dawka maksymalna nie powinna przekraczać 74 mg/d. W związku z powyższym, w niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla obu sposobów dawkowania ocenianych w badaniu Goldman 2017.

Ocena w skali PANSS

Wyniki badania Goldman 2017 wskazują, iż terapia LUR, niezależnie od ocenianej w badaniu dawki (tj. 40 mg lub 80 mg) w porównaniu ze stosowaniem PLC wiązała się z istotną statystycznie poprawą wyników w skali PANSS (tj. obserwowano istotny statystycznie spadek wyniku w skali PANSS), zarówno w odniesieniu do wyniku ogólnego, jak i w odniesieniu do zmiany poszczególnych podskalach PANSS (dotyczących objawów pozytywnych, objawów negatywnych, psychopatologii ogólnej i pobudliwości).

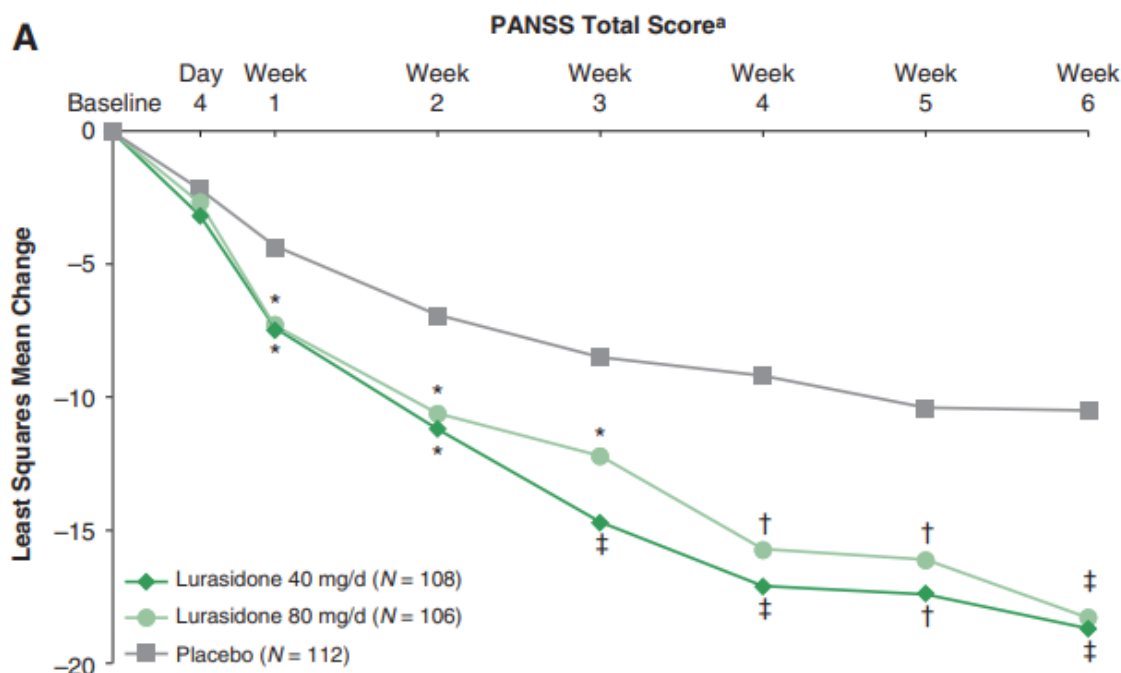
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: skala PANSS, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC (Goldman 2017)

Punkt końcowy		c (SE)			MD (95% CI)*	
		LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana wyniku w skali PANSS w 6. tyg.	ogółem	-18,6 (1,6)	-18,3 (1,6)	-10,5 (1,6)	-8,10 [-12,53; -3,67]	-7,80 [-12,23; -3,37]
	objawy pozytywne	-6,3 (0,5)	-6,3 (0,5)	-3,1 (0,5)	-3,20 [-4,59; -1,81]	-3,20 [-4,59; -1,81]
	objawy negatywne	-4,0 (0,5)	-3,8 (0,5)	-2,3 (0,5)	-1,70 [-2,68; -0,72]	-1,50 [-2,89; -0,11]
	psychopatologia ogólna	-8,1 (0,8)	-8,1 (0,8)	-5,3 (1,0)	-2,80 [-5,02; -0,58]	-2,80 [-5,02; -0,58]
	pobudliwość	-1,7 (0,3)	-2,4 (0,3)	-0,6 (0,3)	-1,10 [-1,93; -0,27]	-1,80 [-2,63; -0,97]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki w podgrupach w zależności od wieku: pacjenci w wieku 13-15 lat oraz pacjenci w wieku 16-17 lat, w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (patrz rozdz. 4.1.1. AKL wnioskodawcy).

**Rysunek 1. Zmiana wyniku w skali PANSS, porównanie LUR vs PLC, terapia epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży [Goldman 2017]**

Ocena w skali CGI-S

Niezależnie od stosowanej dawki LUR (40 mg lub 80 mg), u pacjentów stosujących LUR stwierdzono istotną statystycznie poprawę w skali CGI-S (tj. spadek wyniku w skali CGI-S) w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

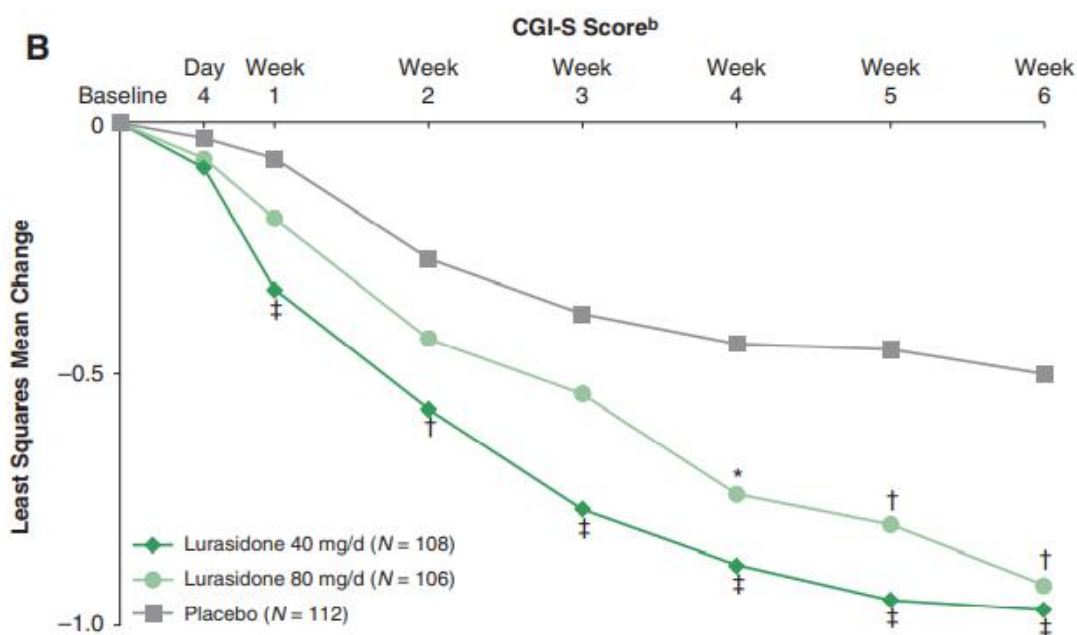
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: skala CGI-S, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC (Goldman 2017)

Punkt końcowy	LSM (SE)			MD (95% CI)*	
	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana wyniku w skali CGI-S w 6. tyg.	-1,0 (0,1)	-0,9 (0,1)	-0,5 (0,1)	-0,50 [-0,78; -0,22]	-0,40 [-0,68; -0,12]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki w podgrupach w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (patrz rozdz. 4.1.2. AKL wnioskodawcy).



Rysunek 2. Zmiana wyniku w skali CGI-S, porównanie LUR vs PLC, terapia epizodu zaostrzenia schizofrenii u młodzieży [Goldman 2017]

Ocena w skali CGAS

Niezależnie od stosowanej dawki LUR (40 mg lub 80 mg), u pacjentów stosujących LUR stwierdzono istotną statystycznie poprawę w skali CGAS (tj. wzrost wyniku w skali CGI-S) w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: skala CGAS, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC (Goldman 2017)

Punkt końcowy	LSM (SE)			MD (95% CI)*	
	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana wyniku w skali CGAS w 6. tyg.	10,7 (1,1)	11,0 (1,2)	6,1 (1,1)	4,60 [1,55; 7,65]	4,90 [1,71; 8,09]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Odpowiedź na leczenie

Zarówno w grupie stosującej LUR 40 mg, jak i LUR 80 mg, w 6. tygodniu obserwacji, stwierdzono istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (definiowaną jako $\geq 20\%$ poprawę w skali PANSS względem wartości początkowej) niż pacjenci otrzymujący PLC. Również większy

odsetek pacjentów w obu grupach LUR uzyskał remisję choroby (definiowaną jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach: urojenia, koncepcyjna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności) w porównaniu z grupą PLC, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC (Goldman 2017)

Punkt końcowy	n (%)			LUR 40 mg vs PLC*		LUR 80 mg vs PLC*	
	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	OR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)
Odpowiedź na leczenie w 6. tyg.	70 (63,9)	68 (65,1)	47 (42,0)	2,42 (1,41; 4,15)	NNT = 5 (3; 12)	2,61 (1,51; 4,53)	NNT = 5 (3; 10)
Remisja w 6. tyg.	40 (36,1)	37 (35,8)	33 (29,5)	1,37 (0,78; 2,40)	0,07 (-0,05; 0,19)	1,32 (0,75; 2,34)	0,06 (-0,06; 0,19)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zmiana masy ciała

Zarówno w grupie stosującej LUR 40 mg, jak i LUR 80 mg, w 6 tygodniowym okresie obserwacji, zaobserwowano większy wzrost masy ciała niż w grupie otrzymującej PLC, zaobserwowane różnice, zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: zmiana masy ciała, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017)

Punkt końcowy	LSM (SE)			MD (95% CI)*	
	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana masy ciała [kg]	0,17 (0,2)	0,49 (0,2)	0,05 (0,2)	0,12 [0,07; 0,17]	0,44 [0,39; 0,49]

* Obliczenia własne Agencji; zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Zmiana w wynikach badań laboratoryjnych

W grupie pacjentów przyjmujących LUR 80 mg w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono istotny statystycznie wzrost cholesterolu całkowitego oraz prolaktyny u kobiet, natomiast w porównaniu LUR 40 mg vs PLC różnice nie były istotne statystycznie.

Różnice w zakresie zmian w pozostałych ocenianych parametrach laboratoryjnych, w obu porównaniach (tj. LUR 40 mg vs PLC i LUR 80 mg vs PLC) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: zmiana w wynikach badań laboratoryjnych, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017)

Punkt końcowy	LUR 40 mg N=110		LUR 80 mg N=104		PLC N=112		MD (95% CI)*	
	średnia (SD)	mediana	średnia (SD)	mediana	średnia (SD)	mediana	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Cholesterol całkowity [mg/dl]	-5,2 (24,9)	-4,0	1,0 (29,3)	-2,0	-8,2 (23,9)	-7,0	3,00 [-3,42; 9,42]	9,20 [2,04; 16,36]
Cholesterol LDL [mg/d]	-4,4 (19,9)	-3,5	0,6 (24,9)	0,0	-5,1 (19,5)	-4,0	0,70 [-4,48; 5,88]	5,70 [-0,30; 11,70]
Triglicerydy [mg/dl]	-6,1 (62,4)	-2,0	8,7 (55,6)	7,0	0,8 (51,2)	-2,0	-6,90 [-21,93; 8,13]	7,90 [-6,39; 22,19]
Glukoza [mg/d]	-0,3 (11,1)	0,0	0,8 (11,6)	1,0	-0,3 (14,1)	0,0	0,00 [-3,33; 3,33]	1,10 [-2,33; 4,53]
HbA1C [%]	0,0 (0,2)	0,0	0,0 (0,2)	0,0	0,0 (0,2)	0,0	0,00 [-0,05; 0,05]	0,00 [-0,05; 0,05]

Punkt końcowy		LUR 40 mg N=110		LUR 80 mg N=104		PLC N=112		MD (95% CI)*	
		średnia (SD)	mediana	średnia (SD)	mediana	średnia (SD)	mediana	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Insulina [mU/l]		-4,6 (46,0)	-0,4	2,6 (26,0)	0,1	-3,6 (51,6)	-0,3	-1,00 [-13,85; 11,85]	6,20 [-4,58; 16,98]
Prolaktyna [ng/ml]	u mężczyzn	-0,1 (11,1)	0,8	2,1 (15,0)	1,0	0,1 (22,0)	0,0	-0,20 [-4,77; 4,37]	2,00 [-2,99; 6,99]
	u kobiet	2,4 (35,3)	0,6	7,9 (14,4)	4,4	-2,3 (22,8)	0,7	4,70 [-3,13; 12,53]	10,20 [5,15; 15,25]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Jakość życia

Jakość życia pacjentów w badaniu Goldman 2017 oceniano za pomocą kwestionariusza PQ-LES-Q, (składającego się z 15 pytań dotyczących ogólnego samopoczucia), w którym wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta.

Niezależnie od stosowanej dawki LUR (40 mg lub 80 mg), u pacjentów stosujących LUR stwierdzono istotną statystycznie większą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017)

Punkt końcowy	Średnia (SE)			MD (95% CI)*	
	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana wyniku kwestionariusza PQ-LES-Q	5,5 (1,3)	6,8 (1,3)	1,4 (1,3)	4,10 [0,50; 7,70]	5,40 [1,80; 9,00]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Terapia podtrzymująca – przedłużenie badania Goldman 2017: badanie Correll 2020

W AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki dotyczące pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę LUR podczas uczestnictwa w badaniu Correll 2020.

U pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu Goldman 2017, a następnie w ramach badania Correll 2020 kontynuowali terapię LUR lub rozpoczynali terapię LUR po wcześniejszym stosowaniu PLC, stwierdzono dalszą poprawę wyników w skali PANSS względem wartości początkowych: zarówno względem wartości początkowych z badania Goldman 2017, jak i wartości początkowych z badania Correll 2020. Stwierdzono, iż średnia zmiana wyników PANSS po 6 tygodniach terapii LUR w ramach badania Correll 2020 była większa wśród pacjentów, którzy w badaniu Goldman 2017 również otrzymywali terapię LUR niż u pacjentów wcześniej otrzymujących PLC. Natomiast po 12 tygodniach terapii LUR wyniki w obu tych grupach były zbliżone.

Wśród pacjentów otrzymujących LUR w badaniu Correll 2020, obserwowano poprawę wyników w skali CGI-S (tj. spadek wyniku w skali CGI-S) oraz w skali CGAS (tj. wzrost wyniku w skali CGAS), zarówno względem wartości początkowej z badania Goldman 2017 (terapia zaostżenia choroby), jak i wartości początkowej z badania Correll 2020 (terapia podtrzymująca).

Średnia rzeczywista zmiana masy ciała po 104 tyg. terapii LUR była mniejsza niż oczekiwana zmiana.

Wyniki badania Correll 2020 wskazują na poprawę jakości życia pacjentów, ocenianej za pomocą kwestionariusza PQ-LES-Q. Należy zwrócić uwagę, iż w momencie rozpoczęcia terapii podtrzymującej, średni wynik w skali PQ-LES-Q wynosił ponad 58 pkt, co wg autorów badania, uznawane jest za wyniki prawidłowy (ang. normative level quality of life).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: LUR, terapia podtrzymująca (Correll 2020)

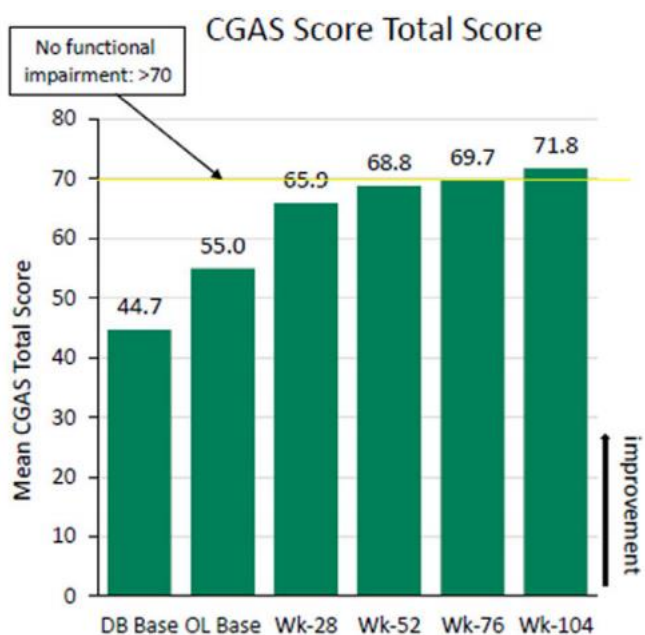
Punkt końcowy		N	LUR – średnia zmiana względem wart. pocz. (95% CI)	
			z badania Goldman 2017 (fazy ostrej)	z badania Correll 2020 (fazy przedłużonej)
Zmiana wyniku PANSS	28. tydz.	215	-29,2 [-31,1; -27,2]	-11,9 [-13,7; -10,0]

Punkt końcowy		N	LUR – średnia zmiana względem wart. pocz. (95% CI)	
			z badania Goldman 2017 (fazy ostrej)	z badania Correll 2020 (fazy przedłużonej)
	52. tydz.	189	-32,4 [-34,5; -30,3]	-15,6 [-17,8; -13,5]
	104. tydz.	156	-34,3 [-36,9; -31,7]	-18,4 [-21,0; -15,7]
Zmiana wyniku w skali CGI-S*	28. tydz.	215	-1,68 [bd]	-0,84 [bd]
	52. tydz.	189	-1,88 [bd]	-1,04 [bd]
	104. tydz.	156	-2,04 [bd]	-1,20 [bd]
Zmiana wyniku w skali CGAS^	28. tydz.	215	20,3 [bd]	10,0 [bd]
	52. tydz.	189	24,1 [bd]	13,8 [bd]
	104. tydz.	156	27,1 [bd]	16,8 [bd]
Zmiana masy ciała*	rzeczywista	28. tydz.	2,17 [bd]	1,74 [bd]
	oczekiwana			
	rzeczywista	52. tydz.	3,27 [bd]	2,84 [bd]
	oczekiwana			
	rzeczywista	104. tydz.	4,90 [bd]	4,47 [bd]
	oczekiwana			
Jakość życia – zmiana wyniku kwestionariusza PQ-LES-Q^	28. tydz.	215	11,9 p.p.	6,9 p.p.
	52. tydz.	189	14,4 p.p.	9,4 p.p.
	104. tydz.	156	14,7 p.p.	9,7 p.p.

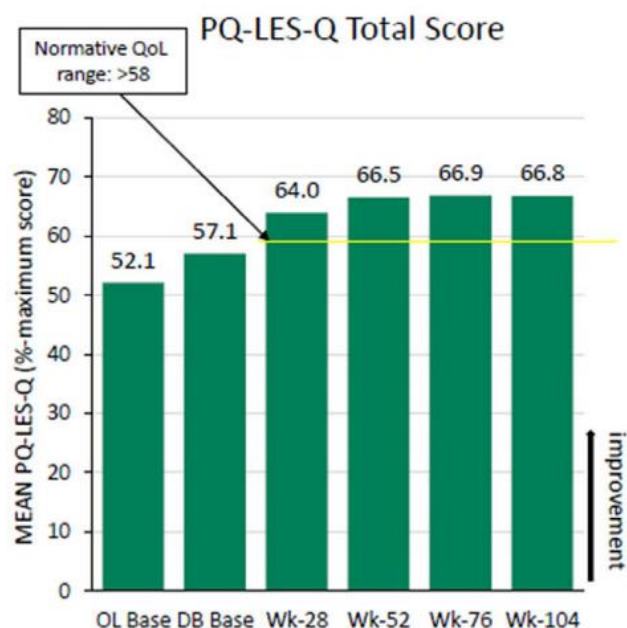
p.p. – punkty procentowe

* Wyniki odczytane z wykresu

^ Obliczenia własne Agencji na podstawie wykresów z badania Correll 2020 (przedstawionych również na rysunkach poniżej).



Rysunek 3. Zmiana wyniku w skali CGAS dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży [Correll 2020]



Rysunek 4. Zmiana jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza PQ-LES-Q dla LUR w terapii podtrzymującej schizofrenii u młodzieży [Correll 2020]

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności LUR: podział na grupy ze względu na rodzaj terapii w badaniu Goldman 2017 (Correll 2020)

Punkt końcowy		N	LUR: Średnia zmiana względem wart. pocz. z badania Goldman 2017 (fazy ostrej) (SE)	
			LUR w ostrej fazie → LUR N=181	PLC w ostrej fazie → LUR N=90
Zmiana wyniku PANSS	6. tydz.	257	-19,8 (bd)	-12,9 (bd)
	12. tydz.	239	-27,8 (bd)	-26,8 (bd)

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

W trakcie trwania badania Correll 2020 zwiększały się odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie 20% (wartość początkowa z badania Correll 2020: 63%, po 104 tyg. terapii LUR: 91%), odpowiedź na leczenie 50% (wart. pocz. z badania Correll 2020: 18%, po 104 tyg. terapii LUR: 58%), remisję (wart. pocz. z badania Correll 2020: 38%, po 104 tyg. terapii LUR: 66%). Po 104 mies. terapii LUR, trwałą remisję (utrzymującą się co najmniej 6 mies.) stwierdzono u 53% pacjentów, wyzdrowienie u 51%, a trwałe wyzdrowienie u 29%.

Mediana czasu do pierwszego wystąpienia trwałej remisji wyniosła 64,1 tyg., a mediana czasu do pierwszego wystąpienia trwałego wyzdrowienia: 104,6 tyg.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności LUR: odpowiedź na leczenie (Correll 2020, Tocco 2019, Tocco 2020)

Punkt końcowy	LUR n/N (%)			
	Wartość początkowa z badania Correll 2020	28 tydz.	52 tydz.	104 tydz.
Odpowiedź na leczenie 20% ⁴	171/271 (63%)	192/215 (89%)	174/189 (92%)	142/156 (91%)
Odpowiedź na leczenie 50% ⁵	50/271 (18%)	bd	158/271 (58%)	158/271 (58%)
Remisja ⁶	103/271 (38%)	136/215 (63%)	124/189 (66%)	103/156 (66%)

⁴ Odpowiedź na leczenie 20% definiowana jako $\geq 20\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

⁵ Odpowiedź na leczenie 50% definiowana jako $\geq 50\%$ poprawa (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej fazy ostrej (wartości początkowej w badaniu Goldman 2017).

⁶ Remisja definiowana jako wynik ≤ 3 w skali PANSS podczas jednego z pomiarów w 8 obszarach: urojenia, koncepcyjna dezorganizacja, halucynacje, nawyki/pozowanie, niezwykle myśli, afekt tępy, wycofanie się z kontaktów społecznych, brak spontaniczności.

Punkt końcowy	LUR n/N (%)			
	Wartość początkowa z badania Correll 2020	28 tydz.	52 tydz.	104 tydz.
Trwała remisja ⁷	bd	bd	bd	143/271 (53%)
Wyzdrowienie ⁸	bd (12%)	bd	83/189 (44%)	80/156 (51%)
Trwałe wyzdrowienie ⁹	bd	bd	bd	78/271 (29%)

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności LUR: remisja i wyzdrowienie, okres obserwacji: 104 tyg. (Correll 2020, Tocco 2020)

Punkt końcowy	Mediana (95% CI)
Czas do pierwszego wystąpienia trwałej remisji	64,1 tyg. [40,4; 76,1]
Czas do pierwszego wystąpienia trwałego wyzdrowienia	104,6 tyg. [bd]

U pacjentów biorących udział w badaniu Correll 2020, zaobserwowano niewielkie zmiany w wynikach badań laboratoryjnych względem wyników z badania dla terapii epizodu zaostrzenia choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności LUR: zmiana wyników laboratoryjnych, okres obserwacji: 104 tyg. (Correll 2020)

Punkt końcowy		Mediana	
		52. tydz. N=189	104. tydz. N=156
Cholesterol [mg/dl] (na czczo)	całkowity	-3,0 (-3,0)	-2,0 (-3,0)
	HDL	-3,0 (-3,0)	-3,0 (-3,0)
	LDL	0,0 (0,0)	1,0 (1,0)
Triglicerydy [mg/d] (na czczo)		3,0 (3,5)	9,0 (8,0)
Glukoza [mg/dl] (na czczo)		1,0 (1,0)	1,0 (2,0)
HbA1C [%]		0,0	0,0
Insulina [mU/l] (na czczo)		0,5 (0,7)	-1,3 (-2,4)
Prolaktyna [ng/ml]	u mężczyzn	0,2	0,3
	u kobiet	1,2	0,5

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące zmiany PANSS w podgrupach w zależności od wcześniej (podczas uczestnictwa w badaniu Goldman 2017) stosowanej terapii.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki badania Correll 2020 dla podgrup w zależności od braku lub stosowania wcześniejszej terapii przeciwpsychotycznej (patrz rozdz. 4.2. AKL wnioskodawcy).

Porównanie pośrednie: LUR vs. ARI, OLA, QUE i RIS

Skuteczność lurazydonu względem aripiprazolu, kwetiapiny, olanzapiny i rysperydonu w ramach terapii epizodu zaostrzenia choroby została oceniona na podstawie porównania pośredniego – metaanalizy sieciowej wykonanej w ramach przeglądu systematycznego Arango 2019. Dokładny sposób metodyki badania wtórnego Arango 2019 znajduje się w rozdz. 2.7. AKL wnioskodawcy, a analiza homogeniczności włączonych badań w rozdz. 3.4.1. AKL wnioskodawcy.

Natomiast, w celu porównania skuteczności lurazydonu względem ARI, OLA, QUE i RIS, w ramach terapii podtrzymującej, ze względu na dużą heterogeniczność odnalezionych badań, wykonano zestawienie wyników z odnalezionych badań.

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 wskazują na porównywalną skuteczność LUR względem wszystkich wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (tj. ARI, OLA, QUE i RIS) w odniesieniu do zmiany w skali

⁷ Trwała remisja definiowana jako remisja utrzymująca się przez co najmniej 6 miesięcy.

⁸ Wyzdrowienie (ang. recovery) definiowane jako remisja oraz wynik w skali CGAS ≥ 70 pkt. (wskazujący na brak klinicznie istotnych zaburzeń czynnościowych).

⁹ Trwałe wyzdrowienie (ang. sustained recovery) definiowane jako wyzdrowienie utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy.

PANSS. Natomiast w odniesieniu do zmiany w skali CGI-S i odsetka odpowiedzi stwierdzono porównywalną skuteczność dla porównania LUR z większością komparatorów, z wyjątkiem zmiany w skali CGI-S dla porównania LUR vs RIS oraz odsetka odpowiedzi porównań LUR vs ARI i LUR vs RIS, dla których brak było danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

W porównaniach pośrednich LUR vs OLA, LUR vs QUE i LUR vs RIS wykazano, iż terapia LUR wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała względem wartości początkowych niż terapie alternatywne, natomiast różnice dla porównania LUR vs ARI nie były istotne statystycznie.

Porównanie zmian w wynikach laboratoryjnych możliwe było do przeprowadzenia dla LUR oraz ARI, OLA i QUE. Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, iż prawdopodobieństwo wzrostu poziomu triglicerydów było istotnie statystycznie niższe dla terapii LUR w porównaniu do terapii OLA, natomiast dla pozostałych porównań (LUR vs ARI, LUR vs QUE) oraz w odniesieniu do zmiany stężenia glukozy i zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (dla wszystkich przeprowadzonych porównań, tj. LUR vs ARI, LUR vs OLA i LUR vs QUE) oszacowane różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: terapia zaostrzenia choroby, porównanie pośrednie, LUR vs ARI, OLA, QUE, RIS (Arango 2019)

Punkt końcowy		Porównanie LUR vs			
		ARI	OLA	QUE	RIS
Zmiana w skali PANSS: MD (95% CI)		-0,74 (-5,97; 4,47)	8,06 (-3,02; 19,17)	0,98 (-6,63; 8,64)	4,36 (-2,20; 10,90)
Zmiana w skali CGI-S: MD (95% CI)		-0,09 (-0,42; 0,24)	0,16 (-0,47; 0,78)	-0,03 (-0,46; 0,39)	-
Odsetek odpowiedzi: OR (95% CI)		-	0,50 (0,13; 1,93)	1,81 (0,85; 3,83)	0,57 (0,25; 1,30)*
Zmiana masy ciała [kg]: MD (95% CI)		-0,15 (0,88; 0,58)	-3,62 (-4,84; -2,41)	-2,13 (-3,20; -1,08)	-1,16 (-2,14; -0,17)
Zmiany w wynikach laboratoryjnych: MD (95% CI)	stężenie glukozy	-1,79 (-6,40; 2,80)	-2,83 (-8,02; 2,34)	0,88 (-3,50; 5,27)	-*
	poziom cholesterolu całkowitego	4,62 (-4,24; 13,50)	0,48 (-10,15; 11,15)	-6,67 (-16,48; 3,10)	-*
	poziom triglicerydów	0,50 (-18,31; 19,42)	-32,44 (-60,36; -4,44)	-17,31 (-38,68; 4,08)*	-*

* W AKL wnioskodawcy wskazano błędne wyniki, w powyższej tabeli zostały wskazane wyniki z publikacji źródłowej.

Terapia podtrzymująca

U pacjentów stosujących terapię LUR oraz u osób otrzymujących QUE obserwowano poprawę stanu pacjentów względem wartości początkowych (baseline) wg wszystkich zastosowanych skal, tj.: PANSS, CGI-S (spadek wyników oznaczający poprawę) i CGAS (wzrost wyników oznaczający poprawę). Poprawę stanu wg skali CGAS stwierdzono także u pacjentów stosujących pozostałe terapie (ARI, OLA i RIS), a wg skali PANSS: u pacjentów stosujących ARI. Niejednoznaczne wyniki (u części osób obserwowano poprawę, u innych pogorszenie stanu) raportowano w odniesieniu do zmiany wyników wg skali PANSS u pacjentów otrzymujących terapię OLA lub RIS oraz w odniesieniu do zmiany wyników wg skali CGI-S: w grupie ARI i OLA, natomiast wg skali CGI-S u pacjentów leczonych RIS stwierdzono pogorszenie stanu.

Odpowiedź na leczenie 20%, tj. co najmniej 20% poprawę (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej, stwierdzono u 91% pacjentów leczonych LUR, 62% otrzymujących RIS i 46% stosujących ARI. Dla pozostałych komparatorów (OLA, QUE) wyniki dla tego punktu końcowego nie były dostępne. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie 50% (co najmniej 50% poprawę (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej), remisji oraz trwałej remisji dostępne były tylko w odniesieniu do terapii LUR i ARI, wyniosły odpowiednio: odpowiedź na leczenie 50%: 58% w grupie LUR i 4% w grupie ARI, remisja: 66% i 68% oraz trwała remisja: 53% i 44%.

W przypadku stosowania każdej z zestawionych w AKL wnioskodawcy terapii obserwowano wzrost masy ciała, natomiast u części osób leczonych RIS raportowano spadek masy ciała.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: terapia podtrzymująca, zestawienie wyników LUR vs ARI, OLA, QUE, RIS

Punkt końcowy		Interwencja				
		LUR N= 271	ARI N= 251	OLA N= 253	QUE N= 175	RIS N= 442
Badanie		Correll 2020	31-05-243 Study, Correll 2017, Matsumoto 2018	Dąbkowska 2002, Detke 2016, Dittmann 2008, Findling 2010, Kumra 2008, Ross 2003	Findling 2013	Findling 2010, Pandina 2012, Ruan 2010
Okres obserwacji		24 mies.	12–72 mies.	6–18 mies.	6 mies.	6–12 mies.
Zakres średnich zmian względem wartości początkowej	PANSS	-18,4	od -7,9 do -1,31	od -61,9 do 4,5	-9,8	od -20,24 do 5,1
	CGI-S	-1,20	od -0,3 do 0,05	od -2,15 do 0,1	-0,5	0,1
	CGAS	16,8 [^]	od 2,35 do 5,6	7,1	8,2	10,1
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	odp. na leczenie 20%	142/156 (91%)	31/68 (46%)	bd	bd	259/416 (62%)
	odp. na leczenie 50%	158/271 (58%)	3/68 (4%)	bd	bd	bd
	remisja	103/156 (66%)	46/68 (68%)	bd	bd	bd
	trwała remisja	143/271 (53%)	21/48 (44%)	bd	bd	bd
Zmiana masy ciała względem baseline [kg]		4,47	2,83	od 3,0 do 12,8	3,3	od -3,7 do 6,1

[^] Obliczenia własne Agencji na podstawie wykresów z badania Correll 2020

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie: LUR vs PLC

Terapia epizodu zaostrzenia choroby: badanie Goldman 2017

W badaniu Goldman 2017, w 6 tygodniowym okresie obserwacji w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano żadnego zgonu.

Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) wystąpiły ogółem u 64% pacjentów leczonych LUR i 57% otrzymujących PLC, a różnice pomiędzy porównywanymi grupami (tj. LUR 40 mg vs PLC i LUR 80 mg vs PLC) nie były istotne statystycznie. Stwierdzono, iż AEs uznane za związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych LUR w porównaniu z placebo (LUR 40 mg vs PLC: NNH=8; LUR 80 mg vs PLC: NNH=7). Natomiast w grupie LUR 80 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC dochodziło do AEs prowadzących do przerwania terapii (NNT=17), poważnych AEs (ang. severe) ogółem (NNT=19), a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) ogółem (NNT=17) oraz SAE prowadzących do przerwania terapii (NNT=19). Różnice między LUR 40 mg vs PLC w odniesieniu do AEs prowadzących do przerwania terapii, poważnych AEs, SAE ogółem i SAE prowadzących do przerwania terapii oraz różnice między LUR (niezależnie od stosowanej dawki) a PLC w zakresie SAE uznanych za związane z leczeniem – nie osiągnęły istotności statystycznej.

Odsetki pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu zdarzeń niepożądanych czy niewystarczającej odpowiedzi klinicznej były niższe wśród pacjentów stosujących LUR (niezależnie od dawki) w porównaniu do grupy otrzymującej PLC, jednakże różnice pomiędzy grupami (LUR 40 mg vs PLC i LUR 80 mg vs PLC) nie były istotne statystycznie.

Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi oszacowano na podstawie skali C-SSRS (ang. Columbia Suicide Severity Rating Scale), służącej do oceny skłonności samobójczych i pozwalającej na przewidzenie próby samobójczej. W grupie LUR 40 mg oszacowany odsetek pacjentów z myślami samobójczymi wyniósł 6%, w grupie LUR 80 mg był niższy i wyniósł 1%, natomiast w grupie PLC: 5%. Różnice pomiędzy grupami (LUR 40 mg vs PLC i LUR 80 mg vs PLC) nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017, EMA 2016)

Punkt końcowy		LUR 40 mg	LUR 80 mg	PLC	LUR vs PLC*			
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	LUR 40 mg vs PLC		LUR 80 mg vs PLC	
					OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	OR [95% CI]	RD/NNH/NTT [95% CI]
Zgon		0/110 (0%)	0/104 (0%)	0/112 (0%)	nd	nd	nd	nd
AEs	ogółem	70/110 (64%)	67/104 (64%)	64/112 (57%)	1,31 [0,77; 2,25]	0,06 [-0,06; 0,19]	1,36 [0,78; 2,35]	0,07 [-0,06; 0,20]
	prowadzące do zaprzestania terapii	6/110 (6%)	2/104 (2%)	9/112 (8%)	0,66 [0,23; 1,92]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,22 [0,05; 1,06]	NNT = 17 [9; 234]
	uznane za związane z leczeniem	48/110 (44%)	46/104 (44%)	33/112 (30%)	1,85 [1,06; 3,23]	NNH = 8 [4; 62]	1,90 [1,08; 3,33]	NNH = 7 [4; 50]
	poważne, ogółem	7/110 (6%)	0/104 (0%)	6/112 (5%)	1,20 [0,39; 3,69]	0,01 [-0,05; 0,07]	0,08 [0,004; 1,41]	NNT = 19 [11; 116]
SAE	ogółem	4/110 (4%)	2/104 (2%)	9/112 (8%)	0,43 [0,13; 1,45]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,22 [0,05; 1,06]	NNT = 17 [9; 234]
	prowadzące do zaprzestania terapii	3/110 (3%)	1/104 (1%)	7/112 (6%)	0,42 [0,11; 1,67]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,15 [0,02; 1,20]	NNT = 19 [10; 234]
	uznane za związane z leczeniem	1/110 (1%)	1/104 (1%)	4/112 (4%)	0,25 [0,03; 2,25]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,26 [0,03; 2,38]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Zaprzestanie terapii	ogółem	12/108 (11%)	10/106 (9%)	20/113 (18%)	0,58 [0,27; 1,26]	-0,07 [-0,16; 0,03]	0,48 [0,22; 1,09]	-0,08 [-0,17; 0,01]
	z powodu AEs	5/108 (5%)	3/106 (3%)	9/113 (8%)	0,56 [0,18; 1,73]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,34 [0,09; 1,28]	-0,05 [-0,11; 0,01]
	niewystarczająca odpowiedź kliniczna	1/108 (1%)	2/106 (2%)	4/113 (4%)	0,25 [0,03; 2,32]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,52 [0,09; 2,92]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Myśli samobójcze zgodnie ze skalą C-SSRS		7/110 (6%) [^]	1/104 (1%)	5/112 (5%)	1,45 [0,45; 4,73]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,21 [0,02; 1,81]	-0,04 [-0,08; 0,01]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

[^] Jeden pacjent przerwał udziału w badaniu ze względu na myśli samobójcze.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane AEs (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów lub dla których wyniki pomiędzy porównywanymi grupami (tj. LUR 40 mg vs PLC i LUR 80 mg vs PLC) były istotne statystycznie. Wśród pacjentów stosujących LUR (niezależnie od dawki) istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały nudności (LUR 40 mg vs PLC: NNH=10; LUR 80 mg vs PLC: NNH=9) oraz akatyzja (LUR 40 mg vs PLC: NNH=14; LUR 80 mg vs PLC: NNH=15), ponadto, w grupie leczonej LUR 40 mg istotnie częściej niż w grupie PLC raportowano wymioty (NNH=16).

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów lub dla których wyniki były istotne statystycznie, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017, EMA 2016)

Punkt końcowy	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	LUR vs PLC*			
	n (%)	n (%)	n (%)	LUR 40 mg vs PLC		LUR 80 mg vs PLC	
				OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	OR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Nudności	14 (13%)	15 (14%)	3 (3%)	5,30 [1,48; 19,00]	NNH = 10 [6; 32]	6,12 [1,72; 21,82]	NNH = 9 [6; 23]
Niepokój	11 (10%)	3 (3%)	9 (8%)	1,27 [0,51; 3,20]	0,02 [-0,06; 0,09]	0,34 [0,09; 1,29]	-0,05 [-0,11; 0,01]
Akatyzja	10 (9%)	9 (9%)	2 (2%)	5,50 [1,18; 25,71]	NNH = 14 [8; 72]	5,21 [1,10; 24,71]	NNH = 15 [8; 108]
Senność	10 (9%)	12 (12%)	6 (5%)	1,77 [0,62; 5,04]	0,04 [-0,03; 0,11]	2,30 [0,83; 6,38]	0,06 [-0,01; 0,14]
Wymioty	9 (8%)	7 (7%)	2 (2%)	4,90 [1,03; 23,23]	NNH = 16 [9; 140]	3,97 [0,81; 19,56]	0,05 [-0,005; 0,10]
Ból głowy	7 (6%)	11 (11%)	14 (13%)	0,48 [0,18; 1,23]	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,83 [0,36; 1,92]	-0,02 [-0,10; 0,07]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Wyniki dla pozostałych poszczególnych AEs raportowanych w badaniu Goldman 2017 (tj. bezsenność, sedacja, pobudzenie i objawy pozapirazmidowe) zostały przedstawione w tab. 21. w AKL wnioskodawcy.

Poszczególne SAE występowały u pojedynczych osób, a różnice między LUR a PLC nie były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tab. 22. w AKL wnioskodawcy.

Zmiany w poziomie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów oceniane były przy użyciu skal: SAS¹⁰ (ang. Simpson-Angus Scale), BARS¹¹ (ang. Barnes Akathisia Rating Scale), AIMS¹² (ang. Abnormal Involuntary Movements Scale) i CBB¹³ (ang. Cogstate Brief Battery). Różnice w wynikach tych skal pomiędzy ramionami badania były niewielkie i nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zmiana wyniku w skalach SAS, BARS, AIMS i CBB związanych z oceną bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie, LUR vs PLC, okres obserwacji: 6 tyg. (Goldman 2017)

Punkt końcowy	LUR 40 mg N=110	LUR 80 mg N=104	PLC N=112	MD [95% CI]*	
	średnia (SD)	średnia (SD)	średnia (SD)	LUR 40 mg vs PLC	LUR 80 mg vs PLC
Zmiana w skali SAS	0,01 (bd)	0,02 (bd)	0,01 (bd)	0,00 [bd; bd]	0,01 [bd; bd]
Zmiana w skali BARS	0,16 (bd)	0,16 (bd)	0,07 (bd)	0,09 [bd; bd]	0,09 [bd; bd]
Zmiana w skali AIMS	0,04 (bd)	0,08 (bd)	-0,02 [^] (bd)	0,06 [bd; bd]	0,10 [bd; bd]
Zmiana w skali CBB	-0,09 (bd)	0,11 (bd)	-0,10 (bd)	0,01 [bd; bd]	0,21 [bd; bd]

* Obliczenia własne wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

[^] Jeden pacjent przerwał udziału w badaniu ze względu na zaburzenia ruchów mimowolnych (akatyję).

Terapia podtrzymująca – przedłużenie badania Goldman 2017: badanie Correll 2020

W badaniu Correll 2020 nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne AEs raportowano u 7% pacjentów, a SAE ogółem u 10%. Najczęściej występującymi AEs (u $\geq 10\%$ pacjentów) były: bóle głowy (u 24% pacjentów), niepokój (13%), nudności (13%), schizofrenia (13%), senność (w tym nadmierna senność, sedacja) (12%) oraz objawy pozapiramidowe (obejmujące: parkinsonizm, dyskinezę, dystonię, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezję, nadmierne wydzielanie śliny, późną dyskinezę, kręczy szyi lub nadpobudliwość psychomotoryczną) (10%). Natomiast najczęściej raportowanymi SAE (występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów) były: schizofrenia (4%), myśli samobójcze (3%), zaburzenia psychotyczne (2%) oraz celowe przedawkowanie leku (1%).

Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla LUR w terapii podtrzymującej wynosił 5%, a odsetek pacjentów z pojawiającymi się zachowaniami samobójczymi wynosił 1%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa: LUR (Correll 2020)

Punkt końcowy		LUR n/N (%)
Zgony ogółem		0/271 (0%)
Poważne AEs ogółem (ang. severe)		20/271 (7%)
AEs raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów	ból głowy	65/271 (24%)
	niepokój	35/271 (13%)
	nudności	34/271 (13%)
	schizofrenia	34/271 (13%)
	senność (nadmierna senność, sedacja, senność)	33/271 (12%)
	objawy pozapiramidowe [^]	26/271 (10%)

¹⁰ SAS (ang. *Simpson-Angus Scale*) – skala objawów pozapiramidowych Simpsona i Angusa - 10-elementowe narzędzie, służące ocenie występowania parkinsonizmu indukowanego neuroleptykami, każdy element oceniany jest w skali od 0 (brak objawu) do 4 pkt (największe nasilenie objawu). Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu pacjenta.

¹¹ BARS (ang. *Barnes Akathisia Rating Scale*) – skala akatyzi Barnes’a – obejmuje 3 elementy: obiektywną ocenę objawów (w skali 0 – minimalne, do 3 – maksymalne); subiektywną ocenę wyrażoną przez pacjenta (świadomość występowania objawów oraz ich wpływ na życie, również w skali 0 do 3 punktów); oraz ogólną kliniczną ocenę nasilenia akatyzi (w skali od 0 do 5 punktów, gdzie maksymalna wartość oznacza ciężkie objawy). Wzrost punktacji oznacza pogorszenie stanu pacjenta.

¹² AIMS (ang. *Abnormal Involuntary Movements Scale*) – skala nieprawidłowych ruchów mimowolnych pojawiających się jako jedno z powikłań stosowania leków przeciwpsychotycznych, opiera na się na kwestionariuszu zawierającym 14 pytań: 4 dot. głowy i szyi, 2: czynności kończyn, 1: mimowolnych ruchów tułowia i 3: ogólne (oceniane w skali od 0 (brak objawu) do 4 (znacznie nasilone objawy)) oraz 3 pytań dot. użębienia i 1 dot. objawów w czasie snu (odpowiedzi: „tak” lub „nie”). Wzrost wyniku oznacza pogorszenie objawów związanych z ruchami mimowolnymi.

¹³ CBB (ang. *Cogstate Brief Battery*) – administrowano komputerowo, skrócona skala pozwalająca na ocenę funkcji poznawczych, składa się z czterech zadań poznawczych, które mierzą funkcje psychomotoryczne, uwagę, pamięć roboczą i pamięć.

Punkt końcowy		LUR n/N (%)
SAE ogółem		28/271 (10%)
SAE raportowane u ≥ 1% pacjentów	schizofrenia	11/271 (4%)
	myśli samobójcze	8/271 (3%)
	zaburzenia psychotyczne	5/271 (2%)
	celowe przedawkowanie leku	2/271 (1%)
Wynik w skali C-SSRS	myśli samobójcze (pojawiające się lub nasilające się w stosunku do okresu leczenia w fazie ostrej)	13/271 (5%)
	zachowania samobójcze (pojawiające się)	3/271 (1%)

^ parkinsonizm, dyskineza, dystonia, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, nadmierne wydzielanie śliny, późna dyskineza, kręcz szyi lub nadpobudliwość psychomotoryczna

Częstość pozostałych raportowanych AEs i SAE przedstawiono w tab. 41. i 42. w AKL wnioskodawcy.

Ogółem, w trakcie trwania badania Correll 2020, do 104. tygodnia obserwacji, 42% pacjentów przerwało terapię LUR: 4% z powodu braku skuteczności leczenia, a 11% z powodu występujących AEs.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zaprzestanie terapii LUR (Correll 2020)

Punkt końcowy		LUR n/N (%)	
		do 52. tyg.	do 104. tyg.*
Zaprzestanie terapii	ogółem	85/271 (31%)	115/271 (42%)
	brak skuteczności	10/271 (4%)	11/271 (4%)
	z powodu AEs	24/271 (9%)	29/271 (11%)
	utrata z okresu <i>follow-up</i>	7/271 (3%)	12/271 (4%)
	wycofanie zgody	29/271 (11%)	38/271 (14%)
	inne	15/271 (6%)	25/271 (9%)

* Suma pacjentów, którzy zaprzestali terapii do 52. tyg. oraz pomiędzy 52. a 104. tyg.

Różnice w ocenie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów z wykorzystaniem skali AIMS, BARS, CBB, i SAS względem wartości początkowej były według autorów badania niewielkie i klinicznie nieistotne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: LUR (Correll 2020, Harvey 2018a)

Punkt końcowy		LUR średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)	
		do 52. tyg.	do 104. tyg.*
Zmiana wyniku w skali dot. bezpieczeństwa terapii	SAS	-0,01 (bd)	-0,01 (bd)
	BARS	-0,1 (bd)	-0,1 (bd)
	AIMS	-0,02 (bd)	-0,05 (bd)
	CBB	0,19 (bd)	0,07 (bd)

Porównanie pośrednie: LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 wykazały, iż prawdopodobieństwo zaprzestania terapii z powodu AEs było istotnie statystycznie mniejsze dla terapii LUR w porównaniu z terapią ARI, OLA i QUE, natomiast dla porównania LUR vs RIS różnice nie były istotne statystycznie. Natomiast prawdopodobieństwo zaprzestania terapii ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku LUR niż terapii ARI oraz porównywalne z OLA, QUE i RIS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między LUR a komparatorami w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii (w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia objawów pozapiramidowych, akatyzji, sedacji i senności).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie pośrednie, LUR vs ARI, OLA, QUE, RIS (Arango 2019)

Punkt końcowy		Porównanie LUR vs			
		ARI	OLA	QUE	RIS
Zaprzestanie terapii: OR (95% CI)	ogółem	0,28 (0,10; 0,76)	1,58 (0,60; 4,22)	1,17 (0,49; 2,82)	1,52 (0, 59; 3,92)
	z powodu AEs	0,17 (0,02; 0,90)	0,06 (0,00; 0,47)	0,13 (0,02; 0,70)	0,18 (0,02; 1,08)
Bezpieczeństwo terapii: OR (95% CI)	objawy pozapiramidowe	1,33 (0,27; 7,69)	-	1,97 (0,36; 12,43)	1,33 (0,14; 10,26)
	akatyżja	2,67 (0,48; 22,52)	-	-	-
	sedacja	-	0,62 (0,06; 6,80)	1,88 (0,25; 19,23)	1,02 (0,06; 23,84)*
	senność	0,56 (0,15; 2,07)	0,14 (0,00; 1,20)	0,35 (0,08; 1,41)	0,32 (0,04; 1,79)*

* W AKL wnioskodawcy wskazano błędne wyniki, w powyższej tabeli zostały wskazane wyniki z publikacji źródłowej.

Terapia podtrzymująca

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) raportowano u 7% leczonych LUR i 4% stosujących ARI, a ciężkie AEs (ang. serious adverse events, SAE) w grupie LUR: u 10%, ARI: 8%, OLA: 3% i RIS: 16%. U pacjentów leczonych ARI i RIS raportowano po jednym zgonie, natomiast wśród pacjentów stosujących terapię LUR lub OLA nie stwierdzono żadnego zgonu.

W grupie leczonej LUR 42% pacjentów ogółem przerwało terapię: 4% z powodu braku skuteczności leczenia, a 11% z powodu AEs. Wśród pacjentów leczonych ARI odsetki te wyniosły odpowiednio: 49%, 10% i 5%, w grupie OLA: 40%, 17% i 10%, a w grupie RIS: 34%, 6% i 10%.

Zmiany w poziomie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów oceniane przy użyciu skal: SAS, BARS i AIMS względem wartości początkowych były porównywalne pomiędzy zestawionymi w AKL wnioskodawcy terapiami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa: terapia podtrzymująca, zestawienie wyników LUR vs ARI, OLA, QUE, RIS

Punkt końcowy		Interwencja				
		LUR N= 271	ARI N= 251	OLA N= 253	QUE N= 175	RIS N= 442
Badania		Correll 2020	31-05-243 Study, Correll 2017, Matsumoto 2018	Dąbkowska 2002, Detke 2016, Dittmann 2008, Findling 2010, Kumra 2008, Ross 2003	Findling 2013	Findling 2010, Pandina 2012, Ruan 2010
Okres obserwacji		24 mies.	12–72 mies.	6–18 mies.	6 mies.	6–12 mies.
Poważne AEs – ogółem, n/N (%)		20/271 (7%)	8/183 (4%)	bd	bd	bd
SAE – ogółem, n/N (%)		28/271 (10%)	21/251 (8%)	3/96 (3%)	bd	64/390 (16%)
Zgony – ogółem, n/N (%)		0/271 (0%)	1/251 (<1%)	0/96 (0%)	bd	1/390 (<1%)
Zachowania samobójcze wg skali C-SSRS, n/N (%)		3/271 (1%)	1/85 (1%)	bd	bd	bd
Zaprzestanie terapii, n/N (%)	ogółem	115/271 (42%)	124/251 (49%)	53/132 (40%)	bd	149/442 (34%)
	z powodu braku skuteczności	11/271 (4%)	24/251 (10%)	23/132 (17%)	bd	25/442 (6%)
	z powodu AEs	29/271 (11%)	12/251 (5%)	13/132 (10%)	bd	44/442 (10%)
Zmiana wyniku w skali dot. bezpieczeństwa terapii	SAS	-0,01	-0,1	-0,1	-0,2	od -0,2 do -0,02
	BARS	-0,1	-0,07	0,2	-0,1	-0,4
	AIMS	-0,05	-0,04	-0,5	-0,1	od -0,3 do -0,1

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnaleziono opracowanie wtórne Krause 2018 omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA). Nie wskazano daty przeprowadzonego wyszukiwania. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych alertów ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania wnioskowanej technologii.

Na stronie EMA odnaleziono (data wyszukiwania: 15.04.2021 r.) informacje z europejskiej bazy dotyczącej zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (dane EudraVigilance), zgodnie z którymi, od czasu wprowadzenia na rynek UE leku Latuda (2014 r.) zgłoszono 4 216 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu lurazydonu.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także „dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre) (data sprawdzenia: 15.04.2021 r.), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich”. Od czasu wprowadzenia na rynek USA leku Latuda (2009 r.) zgłoszono 10 414 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu lurazydonu (najczęściej raportowano epizody należące do grupy: zaburzenia psychiczne).

Analitik Agencji w dniu 29.07.2021 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, jakie powinny zostać uwzględnione w niniejszej AWA.

Według ChPL Latuda, do działań niepożądanych bardzo często ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu lurazydonem należą zaburzenia układu nerwowego: akatyzyja i senność (senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność).

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu bezpośrednio porównującym lurazydon z placebo (Goldman 2017) wraz z wynikami przedłużenia tego badania (terapia podtrzymująca, jednoramienne badanie Correll 2020) oraz pośrednim porównaniu wnioskowanej technologii ze wskazanymi komparatorami, opartym na wynikach przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Arango 2019 (terapia zaostrenia choroby) i zestawienia wyników dla LUR i komparatorów (terapia podtrzymująca).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 13-17 lat ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE). Ponadto, ograniczenia analizy wynikają również z ograniczeń samego porównania pośredniego oraz heterogeniczności między badaniami, włączonymi do niego. Warto też zauważyć, że główne badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa LUR (Goldman 2017) miało krótki okres obserwacji – trwało 6 tygodni. Dostępne badanie stanowiące fazę przedłużoną badania Goldman 2017 trwało 104 tygodnie, jednakże było to badanie niższej jakości: nierandomizowane, jednoramienne.

W analizie wnioskodawcy wykazano przewagę stosowania LUR nad PLC w leczeniu młodzieży ze schizofrenią, w zakresie poprawy wyników w skali PANSS, CGI-S, CGAS, odpowiedzi na leczenie w 6. tyg., zmiany masy ciała (przyrost masy ciała) oraz jakości życia (zmiana wyniku kwestionariusza PQ-LES-Q). Natomiast AEs uznane za związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych LUR w porównaniu z PLC, ale w grupie LUR 80 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC dochodziło do AEs prowadzących do przerwania terapii, poważnych AEs ogółem, SAE ogółem oraz SAE prowadzących do przerwania terapii.

Na podstawie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa Arango 2019) wskazano, iż pacjenci leczeni LUR wykazywali mniejszy przyrost masy ciała niż pacjenci leczeni QUE, OLA, lub RIS. Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii z powodu AEs było istotnie statystycznie mniejsze dla terapii LUR w porównaniu z terapią ARI, OLA i QUE, natomiast prawdopodobieństwo zaprzestania terapii ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku LUR niż terapii ARI. Zestawienie wyników LUR z komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE) w odniesieniu do terapii podtrzymującej wskazuje, iż u pacjentów stosujących terapię LUR lub QUE obserwowano poprawę stanu pacjentów względem wartości początkowych wg wszystkich zastosowanych skal, tj.: PANSS, CGI-S i CGAS. W części badań dla ARI, OLA i RIS w trakcie trwania terapii podtrzymującej odnotowywano pogorszenie stanu pacjentów. Poważne AEs raportowano u 7% leczonych LUR i 4% stosujących ARI, a SAE w grupie LUR: u 10%, ARI: 8%, OLA: 3% i RIS: 16%. U pacjentów leczonych LUR lub OLA nie stwierdzono żadnego zgonu, natomiast wśród pacjentów stosujących terapię ARI i RIS raportowano po jednym zgonie.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował dwie publikacje spełniające kryteria włączenia: ww. przegląd systematyczny Arango 2019, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności LUR w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u młodzieży ze schizofrenią, który został przez wnioskodawcę wykorzystany jako podstawa analizy klinicznej. Drugim włączonym do AKL opracowaniem wtórnym był przegląd systematyczny Krause 2018, przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwpsychotycznych (w tym LUR) u dzieci i młodzieży za pomocą kompleksowej metaanalizy sieciowej. Wyniki przeglądu Krause 2018 są zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy: wykazano wyższą skuteczność leków przeciwpsychotycznych (w tym LUR) w porównaniu do PLC, terapia LUR wiązała się z niższym przyrostem masy ciała w porównaniu z QUE, OLA lub RIS,.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii lurazydonem (Latuda) w terapii schizofrenii w populacji wnioskowanej, tj. u młodzieży w wieku 13–17 lat, w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii z terapią standardową (SoC), obejmującą aripiprazol, olanzapina, rysperydon i kwetiapina (element porównania pośredniego z lurazydonem w AKL wnioskodawcy).

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku współpłacenia za leki (perspektywa wspólna), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

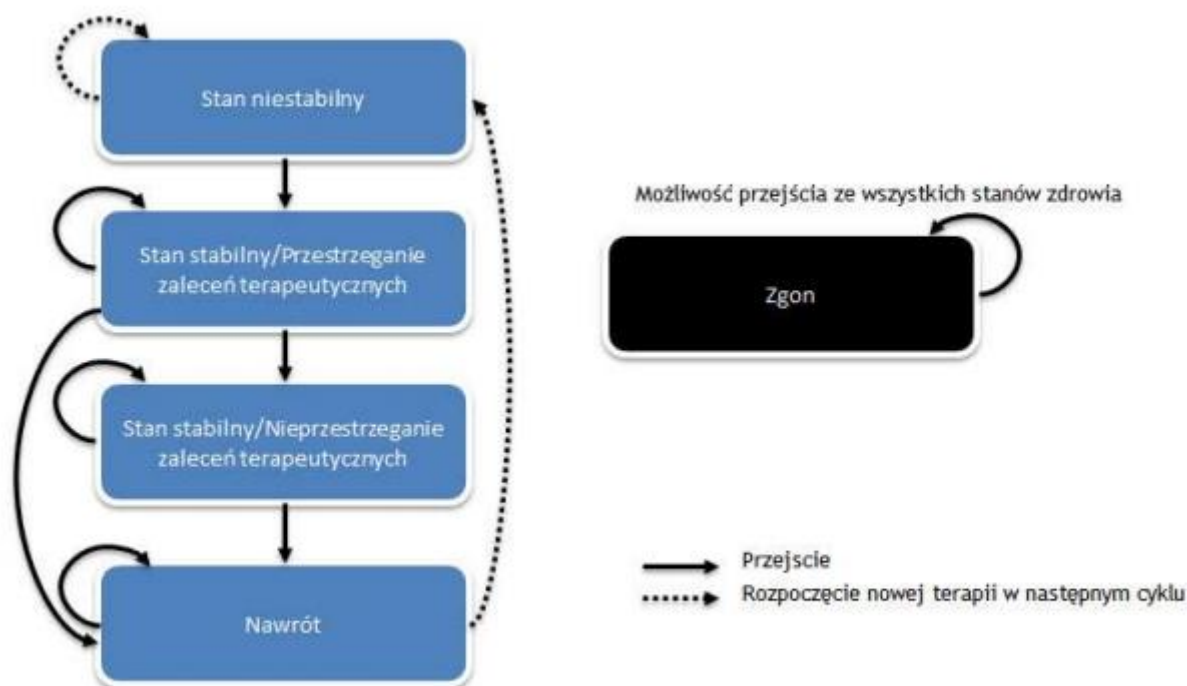
Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W związku z niezidentyfikowaniem badań klinicznych wykazujących wyższość lurazydonu nad wszystkimi komparatorami w ramach analizy wnioskodawca wyznaczył dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (ang. Cost-Utility Ratio, CUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Horyzont ten został przyjęty przez wnioskodawcę na podstawie średniego wieku populacji w badaniu RCT Arango 2019, wynoszący 15 lat. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku od 13 do 18 lat, zatem przyjęty horyzont czasowy można uznać za prawidłowy. W ramach analizy wrażliwości zastosowano również horyzont wynoszący 5 lat (pełny okres leczenia, zakładając rozpoczęcie w wieku 13 lat). Model przewiduje cykl 6-tygodniowy.

Model ekonomiczny wnioskodawcy zbudowany został na zasadzie modelu Markowa, wyróżniając 5 stanów:

- 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 (nie przyjmuje leków);
- nawrót objawów choroby;
- zgon.

Pacjent, z założenia wnioskodawcy, rozpoczyna leczenie w stanie niestabilnym. Po pierwszym cyklu (6 tygodni) leczenia chory może przejść do stanu stabilnego z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych lub zmienić terapię na inny lek. Zmiana stosowanego leku wiąże się z kolejnym 6-tygodniowym przebywaniem w stanie niestabilnym. Założono, że w przypadku przerwania terapii danym lekiem, trwającej dłużej niż jeden cykl – wznowienie leczenia następuje dopiero po nawrocie choroby (stan stabilny, w którym pacjent nie stosuje się do zaleceń terapeutycznych). Nawrót może nastąpić zarówno u chorego przyjmującego (prawdopodobieństwo nawrotu: 33%), jak i nieprzyjmującego leki (67%) (Chen 2010). Uwzględniono możliwość zastosowania czterech kolejnych leków przeciwpsychotycznych II generacji (SGA). W przypadku braku skuteczności jednego leku, pacjent przechodzi na terapię inną. Schemat działania modelu przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Struktura modelu leczenia schizofrenii u młodzieży w wieku 13-17 lat

Model wnioskodawcy, włączając w to analizę probabilistyczną oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, wykonano przy pomocy programu Microsoft Excel.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka dla wprowadzenia omawianej interwencji do listy leków refundowanych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Charakterystykę początkową populacji, zaczerpnięto z badań RCT włączonych do metaanalizy sieciowej Arango 2019. Przyjęto, że średni wiek populacji stanowi młodzież w wieku 15 lat, odsetek mężczyzn stanowi 63,3%, a średnia masa ciała pacjentów – 63,0 kg.

W analizie podstawowej nie uwzględniono naturalnego wzrostu masy ciała związanego z wiekiem, co wnioskodawca wytłumaczył możliwością wystąpienia niedoszacowania wpływu SGA na masę ciała pacjentów oraz zaniżenie odsetka pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem masy ciała ($\geq 7\%$ względem wartości początkowej). Średnia masa ciała 15-letniego pacjenta w badaniu była wyższa niż przeciętna dla populacji ogólnej, zdrowej.

Skuteczność kliniczna

Wyniki zdrowotne terapii LUR w porównaniu z innymi SGA, [redacted], nie wykazały istotnej klinicznie różnicy w najważniejszych punktach końcowych (wg WHO mhGAP 2015), czyli PANSS i CGI-S. W związku z tym odstąpiono od uwzględnienia różnic w wynikach tych skal. Dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa lurazydonu zaczerpnięto z AKL wnioskodawcy, z metaanalizy sieciowej Arango 2019. Przedstawiono inne parametry, uwzględnione w AE, dla których wykazano istotne statystycznie różnice:

- przerywanie leczenia - w analizie przyjęto jedynie istotne statystycznie różnice (LUR vs. ARI) (źródło danych: Goldmann 2017);
- występowanie nawrotów (źródło danych: Correl 2017), wykorzystano rozkład log-naturalny;
- wzrost masy ciała – w analizie przyjęto istotne statystycznie różnice (LUR vs. OLA, RIS lub QUE) (najmniejszy wpływ LUR i ARI, największy OLA) (źródło danych: Goldmann 2017);

- występowanie cukrzycy (najniższe ryzyko LUR i ARI, najwyższe OLA) (źródło danych: Galling 2016).

Analizę efektywności i bezpieczeństwa przeprowadzono w podziale na

- efekty krótkoterminowe, w ramach których uwzględniono przerywanie leczenia, wzrost masy ciała (pierwsze 6 tygodni leczenia) (Goldmann 2017, Arango 2019)
- efekty długoterminowe, obejmujące: przerywanie leczenia, występowanie nawrotów (po pierwszych 6 tygodniach leczenia), na podstawie obserwacji długoterminowych; zmiana masy ciała (utrzymywanie się i kumulowanie niekorzystnego efektu na kolejnych SGA; występowanie cukrzycy (na podstawie niesystematycznego wyszukiwania wnioskodawcy: Corell 2017, Galling 2016).

Śmiertelność

Nie zidentyfikowano danych dotyczących śmiertelności w populacji młodzieży, dlatego włączono dane dla dorosłych z 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.” Śmiertelność u pacjentów cierpiących na schizofrenię w populacji polskiej oszacowano poprzez pomnożenie współczynnika śmiertelności przez rzeczywiste roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie danych GUS.

Kolejne linie leczenia

W analizie wnioskodawcy uwzględniono łącznie 4 kolejne substancje, które będą przyjmowane sekwencyjnie w przypadku przerwania leczenia po 6 tygodniach lub nawrotu choroby.

Udział na rynku

Udział poszczególnych substancji w leczeniu w ramach SoC został oszacowany na podstawie danych NFZ (opisanych szczegółowo w AWB wnioskodawcy) i został przeskalowany, tak aby łączny ich udział był równy 100%.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (SGA);
- koszty stanów zdrowia:
 - koszty nawrotu,
 - koszty stanu stabilnego;
- koszty zdarzeń niepożądanych;
- koszt zmiany leczenia.

, ponadto dane te dotyczą preparatów refundowanych we wszystkich wskazaniach, nie tylko w schizofrenii.

Rodzaje i wysokości kosztów związanych ze stanem zdrowia pacjenta (stabilny lub nawrót) przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ nr 7/2020/DSOZ oraz nr 204/2020/DSOZ, dotyczących świadczeń psychiatrycznych, ambulatoryjnych oraz rehabilitacyjnych dla dzieci i młodzieży. Wnioskodawca, na podstawie analizy LUR dla dorosłych szacuje, że w przypadku nawrotu 90% pacjentów będzie hospitalizowanych – hospitalizacja ma trwać średnio 42 dni. W analizie wnioskodawcy, dla stanu nawrotu choroby, pominięto koszty świadczeń takich jak rehabilitacja psychiatryczna i opieka psychologiczna, wskazując na pomijalny ich wpływ na wyniki analizy.

W stanie stabilnym choroby, w ramach kosztów opieki psychologicznej założono, że opieką objętych jest 15% chorych, przy czym 2/3 z nich ponosi koszt ten samodzielnie, reszta korzysta ze świadczeń finansowanych przez NFZ.

Koszt działań niepożądanych, obejmujących wzrost masy ciała oraz wystąpienie cukrzycy, oszacowano na podstawie zużycia zasobów opisanych w analizie ekonomicznej dla Latuda stosowanego u dorosłych pacjentów (nr BIP 192/2018). Koszt wzrostu masy ciała określono jako jedną poradę u lekarza psychiatry, koszt wystąpienia cukrzycy natomiast został określony jako suma średniego kosztu refundacji świadczeń na jednego dorosłego pacjenta z cukrzycą typu 2, pochodzącego z raportu „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” oraz kosztu terapii metforminą.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przeszukiwanie systematyczne w celu odnalezienia badań, pozwalających oszacować zmiany w użyteczności stanów zdrowia we wnioskowanej populacji. Nie zidentyfikowano badań dotyczących młodzieży, zatem wykorzystano przegląd analiz użyteczności z analizy ekonomicznej dla LUR dla pacjentów dorosłych oraz jedną dodatkową analizę dla populacji 15-17 lat NICE 2010. Wykonano przeszukanie bazy PubMed dla lat 2018-2020, za pomocą którego odnaleziono jedną publikację Aceituno 2020 (metaanaliza 54 badań, populacja dorosłych ze stwierdzoną schizofrenią), wykorzystaną w ramach analizy wrażliwości.

W ramach analizy podstawowej wykorzystano publikację Briggs 2008, gdzie użyteczności stanów zdrowia wyznaczone zostały metodą handlowania czasem (ang. time trade-off). W badaniu tym udział brali pacjenci ze stabilną schizofrenią oraz pacjenci zdrowi. Wyniki zostały przedstawione w postaci średnich wartości użyteczności oddzielnie uzyskanych w grupie pacjentów i osób zdrowych. Wykorzystano dane dla różnic użyteczności uwzględniających populację chorych oraz ogólną, oszacowanych na podstawie wyników uzyskanych poprzez zastosowanie metody *parsimonious regression*. Wyróżniono cztery zestawy użyteczności: użyteczność stanu stabilnego, użyteczność stanu nawrót, użyteczność z cukrzycą oraz użyteczność wynikająca ze zwiększenia masy ciała.

Tabela 35. Uwzględnione użyteczności stanów zdrowia

Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie

Parametr	Wartość / założenie	Źródło
Horyzont czasowy	3 lata	Wytyczne AOTMiT 2016

Parametr	Wartość / założenie	Źródło																												
Długość cyklu modelu	6 tygodni	Goldman 2017 Arango 2019																												
Roczna stopa dyskontowania kosztów i efektów	koszty: 5,0% efekty: 3,5%	Wytyczne AOTMiT 2016																												
Skuteczność i bezpieczeństwo																														
Przerywanie leczenia	Tabela 37. Przerywanie leczenia po 6. tygodniach.																													
	<table><tr><th>Substancja</th><th>Wynik OR [95% CI]</th></tr><tr><td colspan="2">Porównanie z LUR</td></tr><tr><td>ARI</td><td>0,28 [0,10; 0,76]</td></tr><tr><td>OLA</td><td>1,58 [0,60; 4,22]</td></tr><tr><td>RIS</td><td>1,52 [0,59; 3,92]</td></tr><tr><td>QUE</td><td>1,17 [0,49; 2,82]</td></tr><tr><td colspan="2">Porównanie z PLC</td></tr><tr><td>LUR</td><td>0,53 [0,28; 1,03]</td></tr><tr><td>ARI</td><td>1,86 [0,90; 4,19]</td></tr><tr><td>OLA</td><td>0,53 [0,28; 1,03]</td></tr><tr><td>RIS</td><td>0,53 [0,28; 1,03]</td></tr><tr><td>QUE</td><td>0,53 [0,28; 1,03]</td></tr><tr><td>SoC</td><td>1,016</td></tr></table>		Substancja	Wynik OR [95% CI]	Porównanie z LUR		ARI	0,28 [0,10; 0,76]	OLA	1,58 [0,60; 4,22]	RIS	1,52 [0,59; 3,92]	QUE	1,17 [0,49; 2,82]	Porównanie z PLC		LUR	0,53 [0,28; 1,03]	ARI	1,86 [0,90; 4,19]	OLA	0,53 [0,28; 1,03]	RIS	0,53 [0,28; 1,03]	QUE	0,53 [0,28; 1,03]	SoC	1,016		
	Substancja	Wynik OR [95% CI]																												
	Porównanie z LUR																													
	ARI	0,28 [0,10; 0,76]																												
	OLA	1,58 [0,60; 4,22]																												
	RIS	1,52 [0,59; 3,92]																												
	QUE	1,17 [0,49; 2,82]																												
	Porównanie z PLC																													
	LUR	0,53 [0,28; 1,03]																												
	ARI	1,86 [0,90; 4,19]																												
	OLA	0,53 [0,28; 1,03]																												
	RIS	0,53 [0,28; 1,03]																												
	QUE	0,53 [0,28; 1,03]																												
	SoC	1,016																												
Arango 2019																														
Zmiana masy ciała	Tabela 38. Wzrost masy ciała po 6 tygodniach																													
	<table><tr><th>Substancja</th><th>Wynik</th></tr><tr><td colspan="2">Zmiana masy ciała – porównanie z LUR (MD [95% CI])</td></tr><tr><td>ARI</td><td>-0,15 [0,88; 0,58]</td></tr><tr><td>OLA</td><td>-3,62 [-4,84; -2,41]</td></tr><tr><td>RIS</td><td>-1,16 [-2,14; -0,17]</td></tr><tr><td>QUE</td><td>-2,13 [-3,20; -1,08]</td></tr><tr><td colspan="2">Wzrost masy ciała po 6 tygodniach [kg]</td></tr><tr><td>LUR</td><td>0,33</td></tr><tr><td>ARI</td><td>0,33</td></tr><tr><td>OLA</td><td>3,95</td></tr><tr><td>RIS</td><td>1,48</td></tr><tr><td>QUE</td><td>2,46</td></tr><tr><td>SoC</td><td>1,94</td></tr><tr><td>CLO</td><td>4,13</td></tr></table>		Substancja	Wynik	Zmiana masy ciała – porównanie z LUR (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]	Wzrost masy ciała po 6 tygodniach [kg]		LUR	0,33	ARI	0,33	OLA	3,95	RIS	1,48	QUE	2,46	SoC	1,94	CLO	4,13
	Substancja	Wynik																												
	Zmiana masy ciała – porównanie z LUR (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]																												
	Wzrost masy ciała po 6 tygodniach [kg]																													
	LUR	0,33																												
	ARI	0,33																												
	OLA	3,95																												
	RIS	1,48																												
	QUE	2,46																												
	SoC	1,94																												
CLO	4,13																													
Goldmann 2017 Arango 2019																														
Prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy (6-tygodniowe)	Tabela 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy 6-tygodniowe																													
	<table><tr><th>Substancja</th><th>Prawdopodobieństwo</th></tr><tr><td>LUR</td><td>0,001%</td></tr><tr><td>ARI</td><td>0,001%</td></tr><tr><td>OLA</td><td>0,036%</td></tr><tr><td>RIS</td><td>0,005%</td></tr><tr><td>QUE</td><td>0,014%</td></tr><tr><td>SoC</td><td>0,009%</td></tr><tr><td>CLO</td><td>0,041%</td></tr></table>		Substancja	Prawdopodobieństwo	LUR	0,001%	ARI	0,001%	OLA	0,036%	RIS	0,005%	QUE	0,014%	SoC	0,009%	CLO	0,041%												
	Substancja	Prawdopodobieństwo																												
	LUR	0,001%																												
	ARI	0,001%																												
	OLA	0,036%																												
	RIS	0,005%																												
	QUE	0,014%																												
	SoC	0,009%																												
CLO	0,041%																													
Gallin 2016																														
Śmiertelność	Przyjęto standaryzowany współczynnik śmiertelności: 2,7, za pomocą którego odniesiono się do wartości populacyjnego ryzyka zgonu dla Polski	Tanskanen 2018 GUS 2021																												
Wartości użyteczności																														
Użyteczność stanów																														

Parametr		Wartość / założenie		Źródło	
Koszty i dawkowanie					
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
koszt zmiany leczenia					Zarządzenia Prezesa NFZ: nr 204/2020/DSOZ
Koszty świadczeń opieki zdrowotnej – opieka psychiatryczna					
Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży		257,75 zł		Zarządzenia Prezesa NFZ: nr 7/2020/DSOZ nr 204/2020/DSOZ	
Osobodzeń w oddziale psychiatrycznym dla dzieci i młodzieży z korektorem 0,7 – pobyt ponad standard czasu (> 70 dni)		180,42 zł			
Porada lekarska terapeutyczna		58,55 zł			
Sesja psychoterapii grupowej		29,28 zł			
Sesja wsparcia psychospołecznego		14,64 zł			
Osobodzeń na oddziale dziennym psychiatrycznym rehabilitacyjnym dla dzieci i młodzieży		144,18 zł			
Koszty stanów zdrowotnych					
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		

Parametr	Wartość / założenie		Źródło
Stabilny – koszt wizyty ambulatoryjnej	146,38 zł		Zarządzenia Prezesa NFZ: nr 7/2020/DSOZ nr 204/2020/DSOZ
Stabilny – koszt opieki psychologicznej	6,59 zł	251,59 zł	
stabilny – rehabilitacja psychiatryczna w horyzoncie roku	508,25 zł		
Stabilny suma (koszt na 6 miesięcy)	407,09 zł	652,09 zł	
Całkowity koszt cukrzycy (koszt roczny)	551,69 zł	663,00 zł	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej i kosztu inkrementalnego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lurazydonu w miejsce SoC

Oszacowany ICUR dla porównania LUR vs.

Współczynniki CUR z perspektywy NFZ

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej, jest równy wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, dla produktu Latuda, we wszystkich trzech wnioskowanych prezentacjach:

W ramach AKL wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących bezpośrednio LUR z komparatorem określonym jako . Uwzględniając zapis rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych w opinii analityków Agencji, zgodnej z opinią wnioskodawcy, zachodzą okoliczności art. 13 ustawy.

¹⁴ 155 514 PLN/QALY

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2, dla złożonego komparatora SoC:

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- alternatywną długość horyzontu czasowego (5 lat);
- alternatywne użyteczności stanów: stabilnego, nawrotu, wynikającego ze zwiększenia masy ciała;
- alternatywne koszty stanów stabilnego oraz nawrotu;
- koszt leczenia cukrzycy na podstawie danych dla dzieci i młodzieży;
- założenie o początkowej masie ciała równej przeciętnej pacjentów w wieku 18 lat;
- przyjęcie 30-dniowej (zamiast 42-dniowej) hospitalizacji, wyłącznie w przypadku obecności pacjenta w stanie niestabilnym, pomijając przebywanie w stanie nawrotu;
- alternatywne wartości prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia – pochodzące z krzywej Weibulla;
- alternatywne wartości występowania nawrotów – pochodzące z krzywej Weibulla;
- dawkowanie komparatora zgodne z DDD;
- alternatywne udziały substancji w ramach komparatora SoC (dla porównania interwencji z daną składową komparatora składowa stanowi 100% SoC);
- koszty SGA pochodzące z obwieszczenia MZ wchodzącego w życie od 1 maja 2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono 6 wariantów, których testowanie powodowało największe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej progu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

Tabela 41. Wybrane wyniki analizy wrażliwości dla perspektywy NFZ i wspólnej

Wariant	Wartość ICUR	
	Wspólna	NFZ
Wariant podstawowy	1,12	1,12
Wariant 1: 5-letni horyzont czasowy	1,12	1,12
Wariant 2: 30-dniowa hospitalizacja	1,12	1,12
Wariant 3: 100% udziału substancji w SoC	1,12	1,12
Wariant 4: 5-letni horyzont czasowy i 30-dniowa hospitalizacja	1,12	1,12
Wariant 5: 5-letni horyzont czasowy i 100% udziału substancji w SoC	1,12	1,12

Największy wpływ na zmianę ICUR, wynikających z wprowadzenia lurazydonu we wnioskowanym wskazaniu do listy leków refundowanych

Wariantem optymistycznym wnioskodawca określił wariant, w którym zmiana ICUR była najbardziej korzystna na rzecz interwencji, analogicznie określono wariant pesymistyczny.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

-
-

Krzywe opłacalności oraz prawdopodobieństwa znalezienia się interwencji w poszczególnych ćwiartkach przedstawiono w rozdz. 4.3. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy w analizie podstawowej do obliczeń przyjęto średni wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia jako 15 lat, kiedy wnioskowany wiek populacji chorych wynosi 13-17 lat.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił aktualną sytuację leczenia pacjentów w wieku 13-18 lat, cierpiących na schizofrenię. Jedna substancja jest refundowana w populacji częściowo pokrywającą się z wnioskowaną (arypiprazol stosowany od 15 roku życia), reszta wchodząca [redacted] Zasadność wyboru komparatorów oceniono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws wymagań minimalnych oraz Ustawy o Refundacji.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, zakładając koniec leczenia wraz z ukończeniem 18. roku życia. Wniosek obejmuje pacjentów od 13. roku życia – horyzont w analizie podstawowej powinien

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wynosić 5 lat (ten wariant został uwzględniony w analizie wrażliwości).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie odnaleziono publikacji raportujących użyteczności w populacji dzieci i młodzieży – wnioskodawca zdecydował o przeszukaniu analiz dla populacji dorosłych. Wykorzystano przegląd analiz użyteczności z analizy ekonomicznej Latuda u dorosłych.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienie dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych publikacji. Wykorzystano przegląd wykonany dla analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla leku Latuda w populacji dorosłych i jedną dodatkową analizę NICE 2010.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości – deterministyczną i probabilistyczną.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „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 (przerywanie leczenia, nawroty) założono brak różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie tych parametrów.”
- „Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane dla populacji pacjentów 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 stosownych danych dla populacji młodzieży.”
- „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. Większość leków wchodzących w skład [] nie jest zarejestrowana w populacji młodzieży – nie został określony precyzyjny schemat dawkowania w tej populacji.”
- „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.”
- „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.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na wyniki analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy jako komparatory dla lurazydonu wybrano substancje stosowane we wnioskowanym wskazaniu [] – arypiprazol refundowany częściowo we wnioskowanej populacji oraz kłozapinę, olanzapinę, kwetiapinę oraz rysperydon podawane w trybie off-label.

W analizie podstawowej uwzględniono krótszy horyzont czasowy analizy niż przewidywałby to proces leczenia określony we wniosku. W opisie AE populację określono w horyzoncie 3-letnim, zakładając koniec leczenia wraz z ukończeniem 18. roku życia. Wniosek obejmuje pacjentów od 13. roku życia – horyzont w analizie podstawowej powinien wynosić 5 lat (ten wariant został uwzględniony w analizie wrażliwości). Przyjęto prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu, z wyłączeniem danych dotyczących wielkości sprzedaży (wyjaśnienie opisane w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA). W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych dotyczących populacji młodzieży w wieku od lat 13, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

W AE wnioskodawcy pominięto koszty świadczeń takich jak rehabilitacja psychiatryczna i opieka psychologiczna, wskazując na pomijalny ich wpływ na wyniki analizy. Nie uwzględniono wyżej wymienionych kosztów w ramach analizy wrażliwości. W tej sytuacji nie było możliwe oszacowanie ich rzeczywistego wpływu na wyniki analizy.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wielkość sprzedaży produktów określonych jako SoC zaczerpnięto ze strony internetowej NFZ statystyki, gdzie populacja jest szersza niż wnioskowana (7-17 lat), dane te dotyczą refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestacyjnych – nie tylko w schizofrenii. Ponadto analitycy Agencji w Obwieszczeniu MZ z 21 czerwca 2021 r. odnaleźli dodatkowe prezentacje preparatów, o istotnych różnicach (prawie 1,5-krotnych) cen za opakowanie, związanych z dystrybucją równoległą opakowań.

Ekstrakcja pozostałych danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z obwieszczenia MZ nieaktualnego na dzień złożenia wniosku. W ramach uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca zaktualizował ceny komparatorów zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 czerwca 2021 r. Różnice w kosztach komparatorów, zestawiając aktualne i starsze obwieszczenia MZ, są nieznaczące w świetle omawianego tematu i nie wpływają na wnioskowanie.

Ceny wnioskowanej substancji oraz komparatorów przedstawionymi w ramach uzupełnienia w analizie wnioskodawcy są zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (tj. Obwieszczeniem MZ z 20 sierpnia 2021 r.).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji oraz walidację wewnętrzną, a także dołączył raport z walidacji.

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur: testowania wyników przy skrajnych wartościach, testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji porównano wyniki analizy z wynikami analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną NICE 2010 dla populacji od 15 roku życia ze stwierdzoną schizofrenią.

Ze względu na fakt nieodnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz krótki (3-letni) horyzont czasowy – wnioskodawca odstąpił od walidacji zewnętrznej.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji „musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

Poniżej przedstawiono zestawienie wartości współczynników CUR oszacowane przez wnioskodawcę oraz obliczone przez Agencję ceny zbytu netto wg. art. 13 ust. 3.

Z perspektywy wspólnej:

- ARI – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- OLA – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- RIS – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- QUE – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]

Z perspektywy NFZ:

- ARI – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- OLA – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- RIS – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]
- QUE – CUR: [REDACTED], CZN wg art. 13 ust. 3: [REDACTED]

Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, względem leku o najkorzystniejszym współczynniku CUR, stosowanego w danym wskazaniu (RIS) wynosi [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED] z perspektywy NFZ i są one [REDACTED] niż wartości cen progowych dla złożonego komparatora SoC.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów-użyteczności, przeprowadzono ją w dwóch wariantach: z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia LUR, w obu perspektywach, w porównaniu z komparatorem, jest technologią droższą i skuteczniejszą.

Największe niepewności związane z AE wnioskodawcy wynikają z źródła danych dotyczących wielkości sprzedaży przedstawionych przez wnioskodawcę komparatorów oraz krótszy horyzont czasowy przyjęty w analizie podstawowej niż przewiduje to proces leczenia przedstawiony we wniosku.

Stwierdzono, że struktura oraz dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia odnalezionej analizy NICE 2010, o pokrywającej się populacji do wnioskowanej (populacja od 15 roku życia), jest zbliżona do tej utworzonej na rzecz wniosku.

Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych oceniających wnioskowaną technologię.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była prognoza „wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych lurazydonu (Latuda) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia”.

„Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, poczynsz od 1 stycznia 2022 roku. W analizie założono, że lurazydon będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej (...) Populację docelową analizy stanowią pacjenci ze schizofrenią w wieku 13–17 lat”.

Komentarz analityka Agencji: Preparat Latuda jest refundowany od 1 września 2020 roku w populacji osób dorosłych.

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Latuda (lurazydon) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tj. zakres interwencji dostępnych dla pacjentów ze schizofrenią w wieku 13–17 lat będzie odpowiadał lekom aktualnie refundowanym (pacjenci z populacji docelowej mają aktualnie dostęp do 7 refundowanych substancji z grupy SGA (leki przeciwpsychotyczne II generacji, ang. second generation antipsychotic medication) – amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon oraz zyprazydon¹⁵). W scenariuszu nowym założono, że zakres interwencji refundowanych dla pacjentów ze schizofrenią w wieku 13–17 lat poszerzony zostanie o lurazydon (Latuda). Założono, iż produkt leczniczy Latuda będzie przejmował część rynku leków przeciwpsychotycznych.

„Jednocześnie zauważyć należy, że w populacji pediatrycznej stosuje się leki przeciwpsychotyczne poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*). Specjaliści włączający chorych do leczenia muszą uzyskać pisemną zgodę opiekunów lub samego pacjenta, jeśli skończył 16 lat na zastosowanie leku poza rejestracją. Jedynym refundowanym w Polsce lekiem SGA posiadającym rejestrację w części wnioskowanej populacji młodzieży ze schizofrenią jest aripiprazol (rejestracja dotyczy pacjentów w wieku od 15 lat)”.

Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant, w obrębie którego badany parametr podlegał zmianie.

Założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, lurazydon będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 178.10 *Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon*. Jedyna zmiana będzie dotyczyć rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla tego produktu.

Wnioskodawca nie uwzględnił w przedstawionej analizie wpływu na budżet instrumentu dzielenia ryzyka.

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2019.

¹⁵ **Komentarz Analityka Agencji:** w analizie problemu decyzyjnego (APD) wskazano, że komparatorem dla lurazydonu są najczęściej stosowane leki z grupy SGA, tj. aripiprazol, kwetiapina, olanzapina, rysperydon. W analizie wpływu na budżet ocena poszerzona została na wszystkie dostępne leki z grupy SGA poza sertindolem. Sertindiol został wykluczony z uwagi, iż w latach 2014-2016 zastosowano go jedynie u 1 pacjenta. Brak stosowania tego leku potwierdzony został również w przeprowadzonym przez wnioskodawcę badaniu ankietowym wśród ekspertów-klinicystów.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca zdefiniował populację docelową w analizie jako pacjentów ze schizofrenią w wieku 13-17 lat.

Udziały w rynku

Rozpowszechnienie poszczególnych leków z grupy SGA (aktualnie refundowanych) zaczerpnięto z danych przekazanych przez

Świadczy to o tym, że duża grupa pacjentów stosuje w danym roku kalendarzowym więcej niż 1 lek przeciwpsychotyczny – bądź w ramach terapii skojarzonej, bądź w wyniku zmiany leczenia w trakcie roku”.

Natomiast w celu oceny prawdopodobnego rozpowszechnienia lurazydonu w populacji docelowej (scenariusz nowy) przeanalizowano kolejno następujące źródła danych: informacje o dotychczasowym zużyciu lurazydonu (refundacja w populacji pacjentów dorosłych od 1 września 2020 roku), dane o rozpowszechnieniu poprzednio objętych refundacją leków z grupy SGA (paliperydonu i aripirazolu) i wyniki

, utrudniona jest precyzyjna ocena poziomu zastępowania poszczególnych preparatów przez lurazydon.

Wnioskodawca przyjął, , dotycząca oczekiwanego stopnia w jakim lurazydon zastąpi każdą z rozważanych interwencji z grupy SGA, opisywać będzie poziom zastępowania przez lurazydon aktualnie refundowanych preparatów w drugim roku refundacji. W pierwszym roku refundacji przyjęto, że poziom zastępowania dostępnych technologii będzie równy połowie poziomu z drugiego roku refundacji. Wyznaczone poziomy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

W analizie wnioskodawcy oraz w modelu elektronicznym dane nie pozwalają na przedstawienie rozpowszechnienia leków na rynku w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. Poniżej przedstawiono liczebność populacji w obu scenariuszach, zarówno w I i II roku refundacji, która w pewnym stopniu może obrazować rozpowszechnienie technologii medycznych na rynku w przedmiotowym wskazaniu. Niemniej jednak, trzeba mieć na uwadze, że zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, część pacjentów stosuje w ciągu roku więcej niż 1 lek z grupy SGA, a więc suma refundowanych terapii jest wyższa niż liczba pacjentów ogółem.

Tabela 44. Dane wejściowe – liczebność populacji docelowej w latach 2022–2023

Preparat	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	2022	2023	2022	2023
Amisulpryd	■	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■	■
Klozapina	■	■	■	■
Olanzapina	■	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■	■
Risperidon	■	■	■	■
Zyprazydon	■	■	■	■
Lurazydon	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Przyjęto taką samą cenę preparatu Latuda dla wszystkich trzech dawek leku. Lek miałby być w całości refundowany przez NFZ (brak współpłacenia pacjenta). Koszty wnioskowanych prezentacji leku Latuda wyznaczono zakładając zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej, a jedyna zmiana dotyczyć będzie rozszerzenia wskazań refundacyjnych w tej grupie. Na potrzeby analizy przyjęto, że dzienna dawka lurazydonu równa będzie 1 tabletkę. Wnioskodawca nie podał uzasadnienia tego założenia.

Koszt technologii opcjonalnych wyznaczono opierając się na cenach zawartych w obwieszczeniu MZ (z dnia 21.06.2021 r. – w analizie podstawowej, z kolei z dnia 18.02.2021 r. oraz 21.04.2021 r. – w analizie wrażliwości). W celu określenia średnich kosztów poszczególnych substancji wykorzystano dane NFZ. Koszt dawki dobowej lurazydonu to 8,13 zł (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej).

W przypadku dawkowania i zużycia pozostałych leków SGA „w analizie założono, że dawkowanie leków przeciwpsychotycznych (dawka dobową) będzie takie samo, jak uwzględniono to w obliczeniach w analizie ekonomicznej. W odniesieniu do leków, które nie są rozważane w analizie ekonomicznej, tj. amisulprydu i zyprazydonu przyjęto, że stosowane są one w dawce DDD (ang. defined daily dose) (...) W analizie wrażliwości przeprowadzono natomiast obliczenia przy założeniu dawek DDD dla wszystkich rozważanych substancji poza lurazydonem, dla którego w obu wariantach obliczeń przyjęto jako dawkę jedną tabletkę”.

Koszty dobowych dawek komparatorów, w perspektywie NFZ i dla wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta, zamieszczono w poniższej tabeli, gdzie zestawiono zarówno koszty za dawkę w obliczeniach w analizie podstawowej, jak i koszty dla analizy wrażliwości, tj. obliczone koszty na podstawie dawek z analizy ekonomicznej + ceny z obwieszczenia MZ z dnia 21.04.2021 r. oraz obliczone koszty na podstawie dawek DDD + ceny z obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.

Tabela 45. Średni koszt leków przeciwpsychotycznych z perspektywy NFZ i wspólnej

Substancja czynna	Analiza podstawowa [PLN]		Analiza wrażliwości [PLN]			
	Dawka z analizy ekonomicznej – obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r.		Dawka z analizy ekonomicznej – obwieszczenie MZ z 21.04.2021 r.		Dawka DDD – obwieszczenie MZ z 18.02.2021 r.	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Amisulpryd						
Arypiprazol						
Klozapina						
Olanzapina						
Kwetiapina						
Risperidon						
Zyprazydon						

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Latuda (lurazydon) w leczeniu schizofrenii u młodzieży spowoduje

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W ramach oszacowań [redacted] Wnioskodawca arbitralnie przyjął, iż liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023 (tj. w I i w II roku refundacji) [redacted] [redacted] W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że liczebność populacji oparta jest na średniej z lat 2016–2019. [redacted] [redacted] Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy (patrz. rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji, według których, co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii do refundacji spodziewane jest osiągnięcie przez lurazydon docelowych udziałów w rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez lurazydon nie jest możliwe. Poza tym jak wskazał wnioskodawca, szacowane prognozy dotyczące przyszłego udziału lurazydonu na rynku, [redacted] [redacted]. Ekspertka kliniczna, ankietowana przez Agencję, także oszacowała zmiany w analizowanym rynku leków – wg. eksperty odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie ok. 35%. [redacted] [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W przedstawionych przez wnioskodawcę założeniach, oraz w analizach: klinicznej oraz ekonomicznej komparatorów dla lurazydonu stanowiły: • <u>arypiprazol</u>; • <u>kwetiapina</u>; • <u>olanzapina</u>; • <u>rysperydon</u>. natomiast w AWB jako komparatory uwzględniono siedem aktualnie dostępnych refundowanych substancji z grupy SGA (amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon). Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla uwzględnienia w AWB większej liczby komparatorów niż w AKL i AE. Zostały bowiem uwzględnione wszystkie dostępne refundowane substancje z grupy SGA, poza sertindolem, który został wykluczony z uwagi, iż w latach 2014-2016 zastosowano go jedynie u 1 pacjenta. Brak stosowania tego leku potwierdzony został również w przeprowadzonym przez wnioskodawcę badaniu ankietowym wśród ekspertów-klinicystów. Uwzględnione w analizach wnioskodawcy komparatory są prawidłowe – spełniają wymagania ustawowe oraz wskazane w wytycznych HTA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku roczna wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją lurazydonu pokrywa zapotrzebowanie wskazane w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności preparatów Latuda. W analizie założono, że lurazydon będzie finansowany w ramach refundacji aptecznej. Ponadto, warto zauważyć, iż na chwilę obecną lurazydon finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach Listy A 1. <i>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę</i> we wskazaniu: „Leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej – 178.10 <i>Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon</i> .
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- „Terapia schizofrenii w populacji pacjentów nastoletnich realizowana jest w oparciu o bardzo zróżnicowane schematy leczenia realizowane z zastosowaniem jednego lub więcej leków przeciwpsychotycznych, z częstymi zmianami leków. Ponadto, terapia ta niejednokrotnie prowadzona jest w znacznej części w ramach leczenia szpitalnego. Różny przebieg choroby i różny wiek pacjentów w okresie dynamicznego wzrostu implikuje dodatkowy poziom niepewności co do stosowanych dawek. Wszystkie wymienione czynniki sprawiają, że pomimo dostępności bardzo szczegółowych danych o liczbie pacjentów z populacji docelowej stosujących konkretne substancje i o kosztach ponoszonych na poszczególne leki, niepewność związana z opisem struktury tego zużycia pozostaje znacząca. Niepewność ta nie wpływa na wyniki w scenariuszu istniejącym, jednak ze względu na założenie, że 1 dawka lurazydonu zastępuje 1 dawkę innego leku SGA, przyjęte rozwiązania dotyczące wielkości dawek i ich liczby mają znaczenie dla scenariusza nowego. Przeprowadzona analiza wrażliwości dotycząca parametrów dawkowania wskazuje, że oszacowane w analizie podstawowej wydatki inkrementalne mogą być niedoszacowane.”



6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Niepewne jest oszacowanie liczby pacjentów z populacji docelowej, które wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł (). Łączenie różnych źródeł danych, które cechują się ograniczeniami może mieć wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań. Wnioskodawca konserwatywnie przyjął, iż liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023 (tj. odpowiednio w I i w II roku refundacji)

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że liczebność populacji oparta

jest na średniej z lat 2016–2019.

Z kolei ekspertka kliniczna, ankietowana przez Agencję, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń, oszacowała obecną liczbę chorych w Polsce na: „0,4% populacji poniżej 18 r.ż. (ok. 400 tys. wszystkich pacjentów, z czego 12-35% początek przed 20 r.ż. czyli ok. 48 -140 tys.), 4% przed 15 r.ż. – czyli ok. 16 tys.)”. Na podstawie uzyskanej przez Agencję opinii, nie można oszacować liczebności populacji docelowej, tj. młodzieży w wieku 13-17 lat chorej na schizofrenię.

Niepewność analityków Agencji budzą oszacowania dot. udziałów doustnych leków przeciwpsychotycznych w refundacji we wskazaniu leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku 13-17 lat. Prognozowaną liczbę zrefundowanych rocznych terapii w kolejnych latach oparto [redacted], które nie uwzględniają pacjentów, u których zrefundowane powyższe leki, a którzy pozostają pod prywatną opieką specjalistyczną lub są objęci leczeniem szpitalnym¹⁶ (brak możliwości powiązania identyfikatora pacjenta z rozpoznaniem). Zużycie poszczególnych substancji oraz dawkowanie, długość terapii, schematy, w jakich lek jest stosowany pozostają w znacznej mierze nieznane. Zwrócić uwagę należy także na fakt, iż zestawienie przez wnioskodawcę udziałów opcji terapeutycznych w populacji docelowej wykazało, iż suma liczby osób, które stosują poszczególne leki z grupy SGA jest o ok. 60–70% wyższa niż liczba osób, u których zastosowano SGA ogółem. Świadczy to o tym, że duża grupa pacjentów stosuje w danym roku kalendarzowym więcej niż 1 lek przeciwpsychotyczny – bądź w ramach terapii skojarzonej, bądź w wyniku zmiany leczenia w trakcie danego roku. W związku z tym, trudno jest precyzyjnie określić przejmowanie rynku leków z grupy SGA przez lurazydon. Dodatkowo [redacted]

[redacted] co może świadczyć o dużej indywidualizacji opieki nad młodocianym pacjentem ze schizofrenią, a w przypadku niniejszej analizy – obciążone jest dużym ryzykiem błędnego wnioskowania.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie dostępne dla pacjentów w wieku 13 –17 lat w Polsce preparaty przeciwpsychotyczne (poza sertindolem – patrz. przypis dolny w rozdz. 6.1.1. niniejszej AWA), natomiast w AE komparatory ograniczono do substancji, których efektywność i profil bezpieczeństwa opisano w analizie klinicznej. Jednocześnie zauważyć należy, że zdecydowana większość pacjentów z populacji docelowej jest leczona z wykorzystaniem substancji uwzględnionych w analizie ekonomicznej. W opinii analityków Agencji, podejście przyjęte w niniejszej analizie jest właściwe.

Wnioskodawca, w ramach uzupełnień wymaganych przez Agencję zawartych w piśmie dot. niespełnienia wymagań minimalnych, zaktualizował ceny i koszty leków przeciwpsychotycznych w analizie podstawowej w oparciu o 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. Natomiast wyniki uzyskane przy cenach z poprzednich Obwieszczeń MZ (z 18.02.2021 r. i z 21.04.2021 r.) uwzględniono w ramach analiz wrażliwości. Z kolei na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA aktualne było obwieszczenie MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r. Analitycy Agencji dokonali porównania cen z aktualnego na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA Obwieszczenia MZ z cenami z Obwieszczenia MZ uwzględnionego przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej. Ceny nie uległy zmianie, a więc odstępiono od przedstawienia obliczeń własnych według cen leków zawartych w Obwieszczeniu na 1 września 2021 r.

Ponadto, w AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki niniejszej analizy (patrz także rozdz. 6.3. niniejszej AWA).

W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika (NFZ) i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością w podstawowej wersji AWB.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy.

¹⁶ **Komentarz Analityka Agencji:** terapia prowadzona w ramach leczenia szpitalnego nie jest przedmiotem niniejszej analizy, niemniej jednak zużycie leków z grupy SGA w leczeniu szpitalnym wśród młodzieży w wieku 13-17 lat mogłoby stanowić znaczące uzupełnienie informacji dotyczących wnioskowanej populacji.

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej

Parametr	Wydatki inkrementalne			
	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa (koszty sumaryczne)	210 178	420 355	190 896	381 793
Liczebność populacji – liczba pacjentów stosujących SGA w scenariuszu istniejącym odpowiada średniej liczbie pacjentów stosujących te leki w okresie 2016 – 2019				
Poziom zastępowania aktualnie refundowanych leków z grupy SGA – wariant minimalny				
Poziom zastępowania aktualnie refundowanych leków z grupy SGA – wariant maksymalny				
Dawka dobową leków SGA (dawkowanie komparatorów na poziomie DDD)				
Liczba dawek na pacjenta w ciągu roku (obliczona w oparciu o wartość dopłat pacjentów i średni koszt dopłaty pacjenta przypadający na dawkę leku SGA w latach 2017–2018)				
Koszt refundowanych preparatów SGA (określone w oparciu o ceny i poziomy odpłatności poszczególnych opakowań zgodne z obwieszczeniem MZ z 18.02.2021)				
Koszt refundowanych preparatów SGA (określone w oparciu o ceny i poziomy odpłatności poszczególnych opakowań zgodne z obwieszczeniem MZ z 21.04.2021)				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przyjął, że lurazydon w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej – 178.10 *Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon*. Jedyna zmiana będzie dotyczyć rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla tego produktu. Podejście w opinii analityków Agencji wydaje się być właściwe.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ze środków publicznych lurazydonu (produkt leczniczy Latuda) w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku 13-17 lat”.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie pozwalające na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego związane z finansowaniem ze środków publicznych leku Latuda (lurazydon) w terapii schizofrenii u pacjentów w wieku 13-17 lat.



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 3. analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 r.ż., przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.08.2021 r. przy zastosowaniu lurasidone, Latuda. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla Latuda

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2021 (Walia)	leczenie schizofrenii u pacjentów ≥ 13 r.ż.	Lurazydon (Latuda) jest rekomendowana w ramach NHS Walia, jako jedna z opcji leczenia schizofrenii u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku ≥ 13 r.ż.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	18,5 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	55,81%	W pełnym zakresie rejestracyjnym: w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia	nie
	74 mg	100%		
Dania	18,5 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	37 mg			
	74 mg			
Estonia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	18,5 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	37 mg			
	74 mg			
Francja	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	75,01%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	74 mg			
Hiszpania	18,5 mg	93,5%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	37 mg			
	74 mg			
Holandia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	18,5 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	37 mg			
	74 mg			
Portugalia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	18,5 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	brak	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	18,5 mg	75,8%	W pełnym zakresie rejestracyjnym: w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia	nie
	37 mg	73,04%		
	74 mg	73,06%		
Słowenia	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	18,5 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń,	nie

Państwo	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	37 mg		w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	
	74 mg			
Węgry	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	18,5 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	37 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
	74 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	18,5 mg	100%	Refundacja bez ograniczeń, w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów.	nie
	37 mg			
	74 mg			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Latuda jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): w tym w 7 krajach finansowane są wszystkie 3 wnioskowane dawki (tj. 18,5 mg, 37 mg, 74 mg), w 2 krajach: dwie postaci leku (37 mg, 74 mg), a w 1 kraju: jedna postać (37 mg). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 8 finansowanie leku Latuda jest ograniczone do populacji osób dorosłych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 1.07.2021 r., znak PLR.4500.1076.2021.3.KKL, PLR.4500.1077.2021.3.KKL, PLR.4500.1078.2021.3.KKL (data wpływu do AOTMiT 1.07.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670;
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762;
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878.

we wskazaniu: „Leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13 r.ż.”

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece bezpłatnie, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji (leki mające udowodnioną skuteczność w leczeniu zaburzeń psychiatrycznych mogą być kwalifikowane do kategorii odpłatności „bezpłatne”).

Produkty lecznicze Latuda: 18,5 mg, 34 mg oraz 74 mg, były wcześniej oceniane w Agencji w ramach wniosku refundacyjnego (nr BIP AOTMiT: 192/2018) dla populacji dorosłych pacjentów z schizofrenią. Rada Przejrzystości wydała stanowisko pozytywne, natomiast Rekomendacja Prezesa AOTMiT była pozytywna warunkowo („... pod warunkiem obniżenia ceny leku, tak aby koszt terapii lurazydonem nie przekraczał kosztu terapii aktualnie refundowanymi komparatorami”).

Produkt leczniczy Latuda 74 mg podlegał dotychczas bezpośredniej ocenie Agencji w celu określenia zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego (nr BIP AOTMiT: 12/2018) we wskazaniu: schizofrenia. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa Agencji były pozytywne.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory dla leku Latuda (lurasidonum) we wnioskowanym wskazaniu wskazał aripiprazol, kwetiapinę, olanzapinę oraz rysperydon. Przy doborze komparatorów uwzględniono rekomendacje kliniczne oraz dane dotyczące rzeczywistej refundacji preparatów w populacji docelowej. Uwzględniono zarówno preparaty zarejestrowane do stosowania w populacji docelowej (częściowo: wiek 15-17 lat), jak i terapie off-label.

Należy zwrócić uwagę, iż w AKL i CUA wnioskodawcy uwzględniono leki najczęściej stosowane w populacji docelowej natomiast w AWB wnioskodawcy uwzględniono wszystkie leki SGA II generacji stosowane w populacji docelowej w Polsce (amisulpryd, aripiprazol, kłozapina, kwetiapina, olanzapina, rysperydon, sertindol, ziprazidon).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową: Arango 2019 (przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności LUR w porównaniu z innymi doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów ze schizofrenią) i Krause 2018 (przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwpsychotycznych (w tym LUR) u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, zaburzeniami schizofrenicznymi lub zaburzeniami schizoafektywnymi). Przegląd Arango 2019 ze względu, iż został przeprowadzony w populacji docelowej, został przez wnioskodawcę uznany za podstawę

analizy klinicznej w zakresie leczenia zaostrzenia choroby. Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono badania pierwotne uwzględnione w przeglądzie Arango 2019, w tym 1 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa LUR: badanie RCT Goldman 2017. Ze względu na fakt, iż przegląd Arango 2019 obejmował wyłącznie fazę zaostrzenia choroby, w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa LUR w terapii podtrzymującej, do AKL wnioskodawcy włączono 1 badanie dotyczące LUR (Correll 2020 – nierandomizowane, jednoramienne badanie, stanowiące przedłużenie badania Goldman 2017) oraz 3 badania dla ARI (31-05-243 Study, Correll 2017, Matsumoto 2018), 5 badań dla OLA (Dabkowska 2002, Detke 2016, Dittmann 2008, Kumra 2008, Ross 2003), 1 badanie dla QUE (Findling 2013), 1 badanie dla RIS i OLA (Findling 2010) oraz 2 badania dla RIS (Pandina 2012, Ruan 2010). W ramach porównania LUR z komparatorami w terapii podtrzymującej, ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, zastosowano zestawienie wyników.

Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących efektywności rzeczywistej dla LUR.

Głównym ograniczeniem przeglądu systematycznego wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo lurazydonu w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku 13-17 lat ze wskazanymi przez wnioskodawcę komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE). Ponadto, ograniczenia analizy wynikają również z ograniczeń samego porównania pośredniego oraz heterogeniczności między badaniami, włączonymi do niego. Warto też zauważyć, że główne badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa LUR (Goldman 2017, porównanie LUR vs PLC) miało krótki okres obserwacji – trwało 6 tygodni. Dostępne badanie stanowiące fazę przedłużoną badania Goldman 2017 trwało 104 tygodnie, jednakże było to badanie niższej jakości: nierandomizowane, jednoramienne.

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Porównanie bezpośrednie: LUR vs PLC

Wyniki badania Goldman 2017 wskazują, iż terapia LUR, niezależnie od ocenianej w badaniu dawki (tj. 40 mg lub 80 mg) w porównaniu ze stosowaniem PLC wiązała się z istotną statystycznie poprawą wyników we wszystkich zastosowanych skalach: PANSS (tj. obserwowano istotny statystycznie spadek wyniku w skali PANSS), zarówno w odniesieniu do wyniku ogólnego (LUR 40 mg vs PLC: MD=-8,10 (95% CI: -12,53; -3,67); LUR 80 mg vs PLC: MD=-7,80 (95% CI: -12,23; -3,37)), jak i w odniesieniu do zmiany poszczególnych podskalach PANSS (dotyczących objawów pozytywnych, objawów negatywnych, psychopatologii ogólnej i pobudliwości); skali CGI-S (tj. spadek wyniku w skali CGI-S) (LUR 40 mg vs PLC: MD=-0,50 95% CI: -0,78; -0,22); LUR 80 mg vs PLC: MD=-0,40 (95% CI: -0,68; -0,12)) oraz skali CGAS (tj. wzrost wyniku w skali CGI-S) (LUR 40 mg vs PLC: MD=4,60 (95% CI: 1,55; 7,65); LUR 80 mg vs PLC: MD=4,90 (95% CI: 1,71; 8,09)).

W obu grupach LUR, w 6. tygodniu obserwacji, stwierdzono istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie (definiowaną jako $\geq 20\%$ poprawę w skali PANSS względem wartości początkowej) niż pacjenci otrzymujący PLC (LUR 40 mg vs PLC: NNT=5; LUR 80 mg vs PLC: NNT=5). Również większy odsetek pacjentów w obu grupach LUR niż w grupie PLC uzyskał remisję choroby, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

U pacjentów stosujących LUR zaobserwowano większy wzrost masy ciała niż w grupie otrzymującej PLC, zaobserwowane różnice, zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji, były istotne statystycznie (LUR 40 mg vs PLC: MD=0,12 (95% CI: 0,07; 0,17); LUR 80 mg vs PLC: MD=0,44 (95% CI: 0,39; 0,49)). W grupie pacjentów przyjmujących LUR 80 mg w porównaniu z PLC stwierdzono istotny statystycznie wzrost cholesterolu całkowitego oraz prolaktyny u kobiet, natomiast w porównaniu LUR 40 mg vs PLC różnice nie były istotne statystycznie, różnice w zakresie zmian w pozostałych ocenianych parametrach laboratoryjnych, w obu porównaniach nie osiągnęły istotności statystycznej.

Jakość życia pacjentów w badaniu Goldman 2017 oceniano za pomocą kwestionariusza PQ-LES-Q, w którym wyższy wynik odzwierciedla lepszy stan pacjenta. U pacjentów stosujących LUR stwierdzono istotną statystycznie większą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą otrzymującą PLC (LUR 40 mg vs PLC: MD=4,10 (95% CI: 0,50; 7,70); LUR 80 mg vs PLC: MD=5,40 (95% CI: 1,80; 9,00)).

Porównanie pośrednie: LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS (Arango 2019)

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019 wskazują na porównywalną skuteczność LUR względem wszystkich wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (tj. ARI, OLA, QUE i RIS) w odniesieniu do zmiany w skali PANSS. Natomiast w odniesieniu do zmiany w skali CGI-S i odsetka odpowiedzi stwierdzono porównywalną skuteczność dla porównania LUR z większością komparatorów, z wyjątkiem zmiany w skali CGI-S dla porównania LUR vs RIS oraz odsetka odpowiedzi porównań LUR vs ARI i LUR vs RIS, dla których brak było danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

W porównaniach pośrednich LUR vs OLA, LUR vs QUE i LUR vs RIS wykazano, iż terapia LUR wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała względem wartości początkowych niż terapie alternatywne, natomiast różnice dla porównania LUR vs ARI nie były istotne statystycznie.

Porównanie zmian w wynikach laboratoryjnych możliwe było do przeprowadzenia dla LUR oraz ARI, OLA i QUE. Wykazano, iż prawdopodobieństwo wzrostu poziomu triglicerydów było istotnie statystycznie niższe dla terapii LUR w porównaniu do terapii OLA, natomiast dla pozostałych porównań (LUR vs ARI, LUR vs QUE) oraz w odniesieniu do zmiany stężenia glukozy i zmiany poziomu cholesterolu całkowitego (dla wszystkich przeprowadzonych porównań, tj. LUR vs ARI, LUR vs OLA i LUR vs QUE) oszacowane różnice nie były istotne statystycznie.

Terapia podtrzymująca

Przedłużenie badania Goldman 2017: badanie Correll 2020

U pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu Goldman 2017, a następnie kontynuowali terapię LUR w ramach badania Correll 2020, stwierdzono dalszą poprawę wyników w skalach PANSS, CGI-S i CGAS względem wartości początkowych: zarówno względem wartości początkowych z badania Goldman 2017, jak i wartości początkowych z badania Correll 2020. Stwierdzono, iż średnia zmiana wyników PANSS po 6 tygodniach terapii LUR w ramach badania Correll 2020 była większa wśród pacjentów, którzy w badaniu Goldman 2017 również otrzymywali terapię LUR niż u pacjentów wcześniej otrzymujących PLC. Natomiast po 12 tygodniach terapii LUR wyniki w obu tych grupach były zbliżone. Średnia rzeczywista zmiana masy ciała po 104 tyg. terapii LUR była mniejsza niż oczekiwana zmiana. Po 104 mies. terapii LUR, trwałą remisję (utrzymującą się co najmniej 6 mies.) stwierdzono u 53% pacjentów, wyzdrowienie u 51%, a trwałe wyzdrowienie u 29%. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia trwałej remisji wyniosła 64,1 tyg., a mediana czasu do pierwszego wystąpienia trwałego wyzdrowienia: 104,6 tyg. Wskazano także na poprawę jakości życia pacjentów (wg. kwestionariusza PQ-LES-Q).

Porównanie pośrednie: LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS

Zestawienie wyników LUR z komparatorami (ARI, OLA, RIS, QUE) w odniesieniu do terapii podtrzymującej wskazuje, iż u pacjentów stosujących terapię LUR lub QUE obserwowano poprawę stanu pacjentów względem wartości początkowych wg wszystkich zastosowanych skal, tj.: PANSS, CGI-S i CGAS. W części badań dla ARI, OLA i RIS w trakcie trwania terapii podtrzymującej odnotowywano pogorszenie stanu pacjentów. Odpowiedź na leczenie 20%, tj. co najmniej 20% poprawę (spadek wyniku) w skali PANSS względem wartości początkowej, stwierdzono u 91% pacjentów leczonych LUR, 62% otrzymujących RIS i 46% stosujących ARI. Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie 50%, remisji oraz trwałej remisji dostępne były tylko w odniesieniu do terapii LUR i ARI, wyniosły odpowiednio: odpowiedź na leczenie 50%: 58% w grupie LUR i 4% w grupie ARI, remisja: 66% i 68% oraz trwała remisja: 53% i 44%.

Analiza bezpieczeństwa

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Porównanie bezpośrednie: LUR vs PLC

W 6 tygodniowym okresie obserwacji w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano żadnego zgonu.

AEs wystąpiły ogółem u 64% pacjentów leczonych LUR i 57% otrzymujących PLC, a różnice pomiędzy porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. AEs uznane za związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych LUR w porównaniu z placebo (LUR 40 mg vs PLC: NNH=8; LUR 80 mg vs PLC: NNH=7). Natomiast w grupie LUR 80 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie PLC dochodziło do AEs prowadzących do przerwania terapii (NNT=17), poważnych AEs (ang. severe) ogółem (NNT=19), a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) ogółem (NNT=17) oraz SAE prowadzących do przerwania terapii (NNT=19). Różnice między LUR 40 mg vs PLC w odniesieniu do AEs prowadzących do przerwania terapii, poważnych AEs, SAE ogółem i SAE prowadzących do przerwania terapii oraz różnice między LUR (niezależnie od stosowanej dawki) a PLC w zakresie SAE uznanych za związane z leczeniem – nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wśród pacjentów stosujących LUR (niezależnie od dawki) istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały nudności (LUR 40 mg vs PLC: NNH=10; LUR 80 mg vs PLC: NNH=9) oraz akatyzja (LUR 40 mg vs PLC: NNH=14; LUR 80 mg vs PLC: NNH=15), ponadto, w grupie leczonej LUR 40 mg istotnie częściej niż w grupie PLC raportowano wymioty (NNH=16).

Porównanie pośrednie: LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS (Arango 2019)

Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii z powodu AEs było istotnie statystycznie mniejsze dla terapii LUR w porównaniu z terapią ARI (OR=0,17 (95% CI: 0,02; 0,90)), OLA (OR=0,06 (95% CI: 0,00; 0,47)) i QUE (OR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,70)), natomiast dla porównania LUR vs RIS różnice nie były istotne statystycznie. Prawdopodobieństwo zaprzestania terapii ogółem było istotnie statystycznie mniejsze w przypadku LUR niż terapii ARI (OR=0,28 (95% CI: 0,10; 0,76)) oraz porównywalne z OLA, QUE i RIS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między LUR a komparatorami w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii (w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia objawów pozapiramidowych, akatyzji, sedacji i senności).

Terapia podtrzymująca

Przedłużenie badania Goldman 2017: badanie Correll 2020

W badaniu dotyczącym terapii podtrzymującej nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne AEs raportowano u 7% pacjentów, a SAE ogółem u 10%. Najczęściej występującymi AEs (u $\geq 10\%$ pacjentów) były: bóle głowy (u 24% pacjentów), niepokój (13%), nudności (13%), schizofrenia (13%), senność (w tym nadmierna senność, sedacja) (12%) oraz objawy pozapiramidowe (obejmujące: parkinsonizm, dyskinezę, dystonię, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezję, nadmierne wydzielanie śliny, późną dyskinezę, kręczy szyi lub nadpobudliwość psychomotoryczną) (10%). Natomiast najczęściej raportowanymi SAE (występującymi u $\geq 1\%$ pacjentów) były: schizofrenia (4%), myśli samobójcze (3%), zaburzenia psychiatryczne (2%) oraz celowe przedawkowanie leku (1%). Odsetek pacjentów z myślami samobójczymi zgodnie ze skalą C-SSRS dla LUR w terapii podtrzymującej wynosił 5%, a odsetek pacjentów z pojawiającymi się zachowaniami samobójczymi wynosił 1%. Ogółem, w trakcie trwania badania Correll 2020, do 104. tygodnia obserwacji, 42% pacjentów przerwało terapię LUR: 4% z powodu braku skuteczności leczenia, a 11% z powodu występujących AEs.

Porównanie pośrednie: LUR vs ARI, OLA, QUE i RIS

Poważne AEs raportowano u 7% leczonych LUR i 4% stosujących ARI, a SAE w grupie LUR: u 10%, ARI: 8%, OLA: 3% i RIS: 16%. U pacjentów leczonych LUR lub OLA nie stwierdzono żadnego zgonu, natomiast wśród pacjentów stosujących terapię ARI i RIS raportowano po jednym zgonie. W grupie leczonej LUR 42% pacjentów ogółem przerwało terapię: 4% z powodu braku skuteczności leczenia, a 11% z powodu AEs. Wśród pacjentów leczonych ARI odsetki te wyniosły odpowiednio: 49%, 10% i 5%, w grupie OLA: 40%, 17% i 10%, a w grupie RIS: 34%, 6% i 10%. Zmiany w poziomie występowania i nasilenia wybranych zdarzeń niepożądanych oraz funkcjonowania pacjentów oceniane przy użyciu skal: SAS, BARS i AIMS względem wartości początkowych były porównywalne pomiędzy zestawionymi w AKL wnioskodawcy terapiami.

Według ChPL Latuda do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu lurazydonem należą zaburzenia układu nerwowego: akatyzja i senność (senność obejmuje następujące objawy: nadmierne zapotrzebowanie na normalny sen, zbyt długi okres snu, działanie uspokajające oraz senność).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii lurazydonem (Latuda) w terapii schizofrenii w populacji wnioskowanej, tj. u młodzieży w wieku 13–17 lat, w porównaniu z alternatywnymi sposobami leczenia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz świadczeniobiorcy w przypadku współpłacenia za leki (perspektywa wspólna), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). W związku z niezidentyfikowaniem badań klinicznych wykazujących wyższość lurazydonu nad wszystkimi komparatorami w ramach analizy wnioskodawca wyznaczył dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. Cost-Utility Ratio).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie lurazydonu w miejsce

Oszacowany ICUR dla porównania LUR vs.

Współczynniki CUR z perspektywy NFZ

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej, jest równy wysokości progu:

[REDAKCE]

W ramach AKL wnioskodawcy nie zidentyfikowano badań randomizowanych porównujących bezpośrednio LUR z komparatorem określonym jako SoC.

W związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2:

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Latuda (lurazydon) w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKCE]

Przeprowadzono także analizę wrażliwości. Przy zmianie żadnego z testowanych parametrów wnioskowanie z analizy nie ulegało zmianie. [REDAKCE]

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanej terapii, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (AWMSG 2021 - Walia), Lurazydon (Latuda) jest rekomendowana w ramach NHS Walia, jako jedna z opcji leczenia schizofrenii u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku ≥ 13 r.ż.

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

31-05-243 Study	clinicaltrials.gov. (2013) Oral Aripiprazole Open-Label Rollover Study (31-05-243 Study) NCT01001702. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001702 .
Arango 2019	Arango C., et al.: Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> 2019; 29 (9): 1195–1205.
Correll 2016	Correll C.U.: The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. <i>ACNP 55th Annual Meeting: Poster Session III. Neuropsychopharmacology</i> 2016; 41 (1): S455–S630.
Correll 2017	Correll C.U., et al.: Oral Aripiprazole as Maintenance Treatment in Adolescent Schizophrenia: Results From a 52-Week, Randomized, Placebo-Controlled Withdrawal Study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2017; 56 (9): 784–792.
Correll 2017a	Correll C., et al.: SA114. Lurasidone for the Treatment of Adolescent Patients With Schizophrenia: Effect on PANSS Subscales. <i>Schizophr Bull</i> 2017; 43(Suppl 1): S154.
Correll 2017b	Correll C., et al.: 4.49 Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Interim Analysis at Twelve Months of a 24-Month, Open-Label Extension Study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2017; 56 (10): S245.
Correll 2017c	Correll C., et al.: Safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. 27:S1099. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2017.
Correll 2018	Correll C., et al.: Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: a one-year interim analysis of a 2-year open-label extension study. <i>European Psychiatry</i> 2018; 48 (S1): S127.
Correll 2019a	Correll C., et al.: F106. Efficacy of lurasidone in antipsychotic-naïve adolescents with schizophrenia: post-hoc analysis of 6-week, randomized, placebo-controlled study. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2019; 45(Supplement_2): S293–S294.
Correll 2019b	Correll C.U., et al.: 4.51 Long-term efficacy of lurasidone in antipsychotic-naïve versus antipsychotic-exposed adolescents with schizophrenia: post-hoc analysis of a 2-year, open-label study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2019; 58 (10): S236.
Correll 2019c	Correll C., et al.: P.102 Long-term efficacy of lurasidone in antipsychotic-naïve vs. antipsychotic-exposed adolescents with schizophrenia: Post-hoc analysis of a two year, open-label study. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2019; 29: S88.
Correll 2019d	Correll C., et al.: Efficacy and safety of long-term treatment with lurasidone in adolescents with schizophrenia: Results of a 2-year, open-label extension study. <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> 2019; 53: 105.
Correll 2019e	Correll C., et al.: Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-naïve vs. Antipsychotic-exposed Adolescents With Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Two Year, Open-label Study. <i>PsychCongress</i> 2019; PsychCongress 2019.
Correll 2020	Correll C.U., et al.: Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. <i>CNS Spectrums</i> 2020; 20: 1–11.
Correll 2020b	Correll C.U., et al.: 104 Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-naïve vs. Antipsychotic-exposed Adolescents with Schizophrenia: Analysis of a Two-Year Study. <i>CNS Spectrums</i> 2020; 25 (2): 267–268.
Correll 2020c	Correll C., et al.: Long-term Efficacy of Lurasidone in Antipsychotic-Naïve vs. Antipsychotic-Exposed Adolescents with Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Two Year, Open-label Study. <i>PsychCongress</i> 2020.
Dabkowska 2002	Dabkowska M. Olanzapine in the first episode of schizophrenia in young adults. <i>Psychiatr Pol</i> 2002; 36 (6 Suppl): 235–241.
Detke 2016	Detke H., et al.: A 52-week study of olanzapine with a randomized behavioral weight intervention in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder. <i>European neuropsychopharmacology</i> 2016; 24:S720.
Dittmann 2008	Dittmann R.W., et al.: Effectiveness and Tolerability of Olanzapine in the Treatment of Adolescents with Schizophrenia and Related Psychotic Disorders: Results from a Large, Prospective, Open-Label Study. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2008; 18 (1): 54–69.
Findling 2008	Findling R.L., et al.: A Multiple-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Aripiprazole for Treatment of Adolescents With Schizophrenia. <i>AJP</i> 2008; 165 (11): 1432–1441.
Findling 2010	Findling R.L., et al.: Double-Blind Maintenance Safety and Effectiveness Findings From the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) Study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2010; 49 (6): 583–594.
Findling 2012	Findling R.L., et al.: Efficacy and Safety of Quetiapine in Adolescents with Schizophrenia Investigated in a 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2012; 22 (5): 327–342.
Findling 2013	Findling R.L., et al.: Safety, Tolerability, and Efficacy of Quetiapine in Youth with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A 26-Week, Open-Label, Continuation Study. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2013; 23 (7): 490–501.

Findling 2017	Findling R., et al.: 149. Effect of Lurasidone on Quality of Life, Function, and Metabolic Parameters in Adolescent Patients With Schizophrenia: Results From a 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2017; 43(suppl_1): S78–S78.
Goldman 2016a	Goldman R.S., et al.: 4.4 The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2016; 55 (10): S163–S164.
Goldman 2016b	Goldman R.S., et al.: 4.3 Effect of lurasidone on body weight and laboratory parameters in adolescent patients with schizophrenia: results from a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2016; 55 (10): S163.
Goldman 2017	Goldman R., et al.: Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents with Schizophrenia: A 6-Week, Randomized Placebo-Controlled Study. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2017; 27 (6): 516–525.
Goldman 2017b	Goldman R. The efficacy and safety of lurasidone in adolescent patients with schizophrenia: a 6-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. <i>CNS Spectrums</i> 2017; 22 (1): 62–109.
Goldman 2018a	Goldman R.S., et al.: 2.5 Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Results of a Two-Year Open-Label Extension Study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2018; 57 (10): S160.
Goldman 2018b	Goldman R., et al.: F52. Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: interim analysis of a 24-month, open-label extension study. <i>Schizophrenia Bulletin</i> 2018; 44(suppl_1): S239–S239.
Goldman 2019	Goldman R., et al.: P.103 Efficacy and safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Results of a 2-year, open-label extension study. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2019; 29: S88–S89.
Haas 2009	Haas M., et al.: A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Risperidone in Adolescents with Schizophrenia. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2009; 19 (6): 611–621.
Harvey 2018a	Harvey P.D., et al.: 6.16 Effect of Lurasidone on Neurocognitive Performance in Adolescents With Schizophrenia: Results of a Two-Year Open-Label Extension Study. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2018; 57 (10): S254–S255.
Harvey 2018b	Harvey P.D., et al.: Effect of lurasidone on cognition in adolescents with schizophrenia: A one-year interim analysis of a 2-year open-label extension study. <i>European Psychiatry</i> 2018; 48:S123.
Jensen 2008	Jensen J.B., et al.: A Comparative Pilot Study of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents with Schizophrenia-Spectrum Disorders. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2008; 18 (4): 317–326.
Kryzhanovskaya 2009	Kryzhanovskaya L., et al.: Olanzapine Versus Placebo in Adolescents With Schizophrenia: A 6-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2009; 48 (1): 60–70.
Kumra 2008	Kumra S., et al.: Clozapine Versus “High-Dose” Olanzapine in Refractory Early-Onset Schizophrenia: An Open-Label Extension Study. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2008; 18 (4): 307–316.
Matsumoto 2018	Matsumoto H., et al.: 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. <i>Psychiatry and Clinical Neurosciences</i> 2018; 72 (9): 701–712.
Mozes 2006	Mozes T., et al.: An Open-Label Randomized Comparison of Olanzapine Versus Risperidone in the Treatment of Childhood-Onset Schizophrenia. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2006; 16 (4): 393–403.
Pandina 2012	Pandina G., et al.: An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. <i>Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health</i> 2012; 6 (1): 23.
Ross 2003	Ross R.G., et al.: A 1-Year Open-Label Trial of Olanzapine in School-Age Children with Schizophrenia. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2003; 13 (3): 301–309.
Ruan 2010	Ruan L., et al.: Efficacy and safety of long-acting risperidone on early onset schizophrenia in adolescent patients. <i>African Journal of Pharmacy and Pharmacology</i> 2010; Vol. 4 (5), pp. 184-192. Dostęp: https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/ACC959F25442/ .
Savitz 2015	Savitz A., et al.: Long-Term Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents with Schizophrenia: An Open-Label, Flexible Dose Study. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2015; 25 (7): 548–557.
Shaw 2006	Shaw P., et al.: Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2006; 63 (7): 721–730.
Tocco 2017a	Tocco M., et al.: Effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2017; 27: S1100-S1101.
Tocco 2017b	Tocco M., et al.: Effectiveness of Lurasidone in Adolescents With Schizophrenia: Interim Analysis at Week 52 of a 24-Month, Open-Label Extension Study. <i>PsychCongress</i> 2017. <i>PsychCongress</i> 2017 Dostęp: https://www.psychcongress.com/posters/effectiveness-lurasidone-adolescents-schizophrenia-interim-analysis-week-52-24-month-open .
Tocco 2018	Tocco M., et al.: Safety of lurasidone in adolescents with schizophrenia: Interim analysis of a 24-month, open-label extension study. <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> 2018; 52: 136.
Tocco 2019	Tocco M., et al.: 5.28 Lurasidone in adolescents with schizophrenia: remission and recovery during 2 years of open-label treatment. <i>Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry</i> 2019; 58 (10): S254.

Tocco 2020 Tocco M., et al.: P.560 Lurasidone in adolescents with schizophrenia: remission and recovery during 2 years of open-label treatment. *European Neuropsychopharmacology* 2020; 40: S318.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Abidi 2017 Abidi S., Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth, *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2017, Vol. 62(9) 635-647

APA 2020 Keepers G.A., The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, *Am J Psychiatry*. 2020 Sep 1;177(9):868-872.

AWMSG 2021 <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/lurasidone-latuda1/>

Grover 2019 Grover S., Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia in Children and Adolescents, *Indian J Psychiatry*. 2019 Jan;61(Suppl 2):277-293

KK 2012 Jarema M., Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji, *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2012, 1, 51-57

NICE 2016 Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management, NICE Clinical Guidelines, No. 155, ISBN-13: 978-1-4731-1869-0

PTP 2019 Szulc A., Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1, *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(3): 497-524

WHO mhGAP 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

Pozostałe publikacje

Aceituno 2019 Aceituno D., et al.: Health State Utility Values in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 2019; 23 (9): 1256-1267.

AWA Latuda Analiza weryfikacyjna „Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurasidonum) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych”
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/192/AWA/OT.4330.18.2018_Latuda_lurasidonum_BI_P.pdf

BASIw 2020 Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień - dzieci i młodzież.
<https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3362> [data dostępu: 29.07.2021]

Biała Księga 2011 Araszkiewicz A, Golicki D, Heitzman J, Jarema M, Karkowska D, Langiewicz W, Niewada M, Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011.
<http://studylibpl.com/doc/602210/bia%C5%82a-ksi%C4%99ga---osoby-choruj%C4%85ce-na-schizofrenie-w-polsce> (data dostępu: 27.08.2021 r.)

Briggs 2008 Briggs A., et al.: Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6 (1): 105.

Chen 2010 Chen E.Y.H., et al.: Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c4024.

ChPL Latuda Charakterystyka Produktu Leczniczego Latuda (data ostatniej aktualizacji: 06.05.2021 r.)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pl.pdf

Falcone 2010 Falcone T, Mishra L, Carlton E, Lee C, Butler RS, Janigro D, Simon B, Franco K. (2010) Suicidal Behavior in Adolescents with First-Episode Psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4(1):34-40

Galling 2016 Galling B., et al.: Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73 (3): 247-259.

GUS 2021 Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny.
<https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> [data dostępu: 20.08.2021]

Kiejna 2014 Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna, Sytuacja w Polsce. Dostępne online pod adresem: http://www.watchdogpfron.pl/wp-content/uploads/2014/02/Raport_Schizofrenia2.pdf (data dostępu: 12.08.2018 r.)

Meder 2004 Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. *Przew Lek* 2004; 5:52-59.

NFZ 2021 Statystyka NFZ - Statystyka leki - Refundacja apteczna. <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> [data dostępu: 20.08.2021]

NICE 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/schizophreniaaripiprazole-manufacturer-submission2>

Pompili 2007 Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, Montross LP, Bo Mortensen P, Munk-Jørgensen P, Nielsen J, Nordentoft M, i in. (2007) Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry* 6(1):10.

Rada Ministrów 2017 Rada Ministrów. (2017) Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Zdrowia Psychicznego na lata 2017-2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-ochrony-zdrowia-psychicznego1>

Szkulicka-Dębek 2015	Szkulicka-Dębek M, Walczak J, Augustyńska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniążek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Paulić G, Damir M, Antolić S, Tavčar R, Indrikson A, Adamsoo K, Jankovic S, i in. (2015) Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. Clin Pract Epidemiol Ment Health 11:158–165
Tanskanen 2018	Tanskanen A., et al.: Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. Acta Psychiatr Scand 2018; 138 (6): 492–499.
Wright 2008	Wright P., Stern J., Phelan M., Psychiatria. Sedno. Tom 1, red. wyd. polskiego Rybakowski J., Rybakowski F., ELSEVIER Urban & Partner, Wrocław 2005

15. Aneks

Tabela 52. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2021.65))

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Amisulpryd							
Amipryd, tabl., 100 mg	60 szt.	05909991412876	23,33	24,50	28,23	ryczałt	5,71
Amipryd, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991412883	46,66	48,99	56,47	ryczałt	5,19
Amipryd, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991412906	93,31	97,98	111,45	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990762965	44,17	46,38	55,85	ryczałt	3,20
Amisan , tabl., 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990762972	94,72	99,46	112,93	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 400 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990762996	94,72	99,46	112,93	ryczałt	3,20
Amisan, tabl., 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990763009	192,13	201,74	219,21	ryczałt	6,40
Amisan , tabl., 50 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990762880	23,76	24,95	28,23	ryczałt	6,15
ApoSuprid, tabl., 200 mg	60 szt. (5 blist.po 12)	05909991348557	46,76	49,10	56,47	ryczałt	5,30
ApoSuprid, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991348649	93,53	98,21	111,69	ryczałt	3,20
Solian, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990840816	23,76	24,95	28,23	ryczałt	6,15
Solian, tabl., 200 mg	30 szt.	05909990840915	47,52	49,90	56,47	ryczałt	6,10
Solian, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909990841011	95,04	99,79	112,93	ryczałt	3,53
Symamis, tabl., 200 mg	30 szt.	05909991410773	46,71	49,05	56,47	ryczałt	5,25
Symamis, tabl., 400 mg	30 szt.	05909991410803	93,42	98,09	111,56	ryczałt	3,20
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	5,94	6,24	1,23	bezpłatny do limitu	5,39
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	9,72	10,21	3,09	bezpłatny do limitu	8,08
Aryipirazol							
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05903792743528	68,04	71,44	85,28	ryczałt	3,20
Abilify, tabl., 15 mg	28 szt.	05909990002306	102,54	107,67	115,69	ryczałt	9,02
Abilify, tabl., 15 mg	56 szt.	05903792743535	136,08	142,88	160,72	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05909990002337	203,36	213,53	231,37	ryczałt	5,97
Abilify, tabletki, 30 mg	56 tabl.	05909990002382	412,56	433,19	456,37	ryczałt	11,95
Abilify Maintena, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	1 fiol. proszku + fiol. rozp.	05702157142200	1026,43	1077,75	1117,19	bezpłatny do limitu	0,00
Apiprax, tabletki, 15 mg	28 szt.	05909991279691	77,76	81,65	95,49	ryczałt	3,20
Apra, tabl., 10 mg	28 szt.	05906414001068	68,36	71,78	77,12	ryczałt	9,48
Apra, tabl., 10 mg	56 szt.	05906414001730	138,56	145,49	154,25	ryczałt	10,84
Apra, tabl., 10 mg	84 szt.	05906414001747	209,92	220,42	231,37	ryczałt	12,86
Apra, tabl., 15 mg	28 szt.	05906414001075	102,73	107,87	115,69	ryczałt	9,22
Apra, tabl., 15 mg	56 szt.	05906414001754	208,71	219,15	231,37	ryczałt	11,59
Apra, tabl., 15 mg	84 szt.	05906414001761	319,25	335,21	347,06	ryczałt	17,62
Apra, tabl., 30 mg	28 szt.	05906414001082	206,28	216,59	231,37	ryczałt	9,03
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05906414001020	68,36	71,78	77,12	ryczałt	9,48
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05906414001648	138,56	145,49	154,25	ryczałt	10,84

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414001655	209,92	220,42	231,37	ryczałt	12,86
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05906414001037	102,73	107,87	115,69	ryczałt	9,22
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05906414001662	208,71	219,15	231,37	ryczałt	11,59
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414001679	319,25	335,21	347,06	ryczałt	17,62
Apra-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 30 mg	28 szt.	05906414001044	206,28	216,59	231,37	ryczałt	9,03
Aribit, tabl., 10 mg	56 szt.	05907529463284	138,24	145,15	154,25	ryczałt	10,50
Aribit, tabl., 15 mg	28 szt.	05907529463314	102,75	107,89	115,69	ryczałt	9,24
Aribit, tabl., 15 mg	56 szt.	05907529463338	208,44	218,86	231,37	ryczałt	11,30
Aribit, tabl., 30 mg	56 szt.	05907529463383	421,20	442,26	462,74	ryczałt	14,65
Aribit ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991251475	102,75	107,89	115,69	ryczałt	9,24
Aricogan, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991265526	78,30	82,22	96,06	ryczałt	3,20
Aripilek, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991232733	68,26	71,67	77,12	ryczałt	9,37
Aripilek, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991232832	102,70	107,84	115,69	ryczałt	9,19
Aripilek, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991232849	108,43	113,85	123,95	ryczałt	7,32
Aripilek, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991232856	208,66	219,09	231,37	ryczałt	11,53
Aripilek, tabl., 15 mg	60 szt.	05909991232863	224,10	235,31	247,90	ryczałt	12,03
Aripilek, tabl., 15 mg	90 szt.	05909991232887	333,72	350,41	371,49	ryczałt	9,60
Aripilek, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991232931	207,68	218,06	231,37	ryczałt	10,50
Aripiprazole +pharma, tabl., 15 mg	30 szt.	05901720140241	108,00	113,40	123,95	ryczałt	6,87
Aripiprazole Apotex, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05909991339951	101,30	106,37	115,69	ryczałt	7,72
Aripiprazole Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl. w blisterach perforowanych	05909991270223	101,30	106,37	115,69	ryczałt	7,72
Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05902020926771	116,42	122,24	115,69	ryczałt	23,60
Aripiprazole Mylan Pharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05902020926788	232,85	244,49	231,37	ryczałt	36,93
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991305598	52,90	55,55	67,18	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 10 mg	56 tabl.	05909991305611	105,81	111,10	126,72	ryczałt	3,98
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	14 tabl.	05909991305642	39,68	41,66	51,50	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	28 tabl.	05909991305659	79,36	83,33	97,17	ryczałt	3,20
Aripiprazole NeuroPharma, tabletki, 15 mg	56 tabl.	05909991305673	158,72	166,66	184,49	ryczałt	5,97
Aripiprazole Orion, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991263850	69,55	73,03	86,87	ryczałt	3,20
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	28 szt.	05907626705690	69,50	72,98	77,12	ryczałt	10,68
Aripiprazole Sandoz, tabl., 10 mg	56 szt.	05907626705713	145,80	153,09	154,25	ryczałt	18,44
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	28 szt.	05907626705836	107,46	112,83	115,69	ryczałt	14,18
Aripiprazole Sandoz, tabl., 15 mg	56 szt.	05907626705850	223,56	234,74	231,37	ryczałt	27,18
Aripiprazole STADA, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991251604	59,40	62,37	76,21	ryczałt	3,20
Aripiprazole SymPhar, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229634	105,30	110,57	115,69	ryczałt	11,92
Aripiprazole Zentiva, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991221546	104,76	110,00	115,69	ryczałt	11,35
Aripsan, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991259075	75,51	79,29	82,63	ryczałt	11,99
Aripsan, tabl., 15 mg	30 szt.	05909991259143	117,26	123,12	123,95	ryczałt	16,59
Aripsan, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991259013	75,51	79,29	82,63	ryczałt	11,99
Arpixon, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991404659	52,81	55,45	67,07	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991404666	105,62	110,90	126,53	ryczałt	3,98
Arpixon, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991404673	79,23	83,19	97,03	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991404680	158,46	166,38	184,22	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Arpixon, tabl., 20 mg	28 szt.	05909991404697	105,62	110,90	126,53	ryczałt	3,98
Arpixon, tabl., 20 mg	56 szt.	05909991404703	211,25	221,81	241,43	ryczałt	7,96
Arpixon, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991404710	158,46	166,38	184,22	ryczałt	5,97
Arpixon, tabl., 30 mg	56 szt.	05909991404727	316,92	332,77	355,95	ryczałt	11,95
Arpixon, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991404635	26,41	27,73	35,57	ryczałt	3,20
Arpixon, tabl., 5 mg	56 szt.	05909991404642	52,81	55,45	67,07	ryczałt	3,20
Arypiprazol Glenmark, tabl., 15 mg	28 szt.	05902020241447	104,76	110,00	115,69	ryczałt	11,35
Aryzalera, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991205225	68,36	71,78	77,12	ryczałt	9,48
Aryzalera, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991205256	136,72	143,56	154,25	ryczałt	8,91
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991385682	74,50	78,23	92,08	ryczałt	3,20
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991266202	74,52	78,25	92,09	ryczałt	3,20
Aryzalera, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991205324	102,54	107,67	115,69	ryczałt	9,02
Aryzalera, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991205355	205,08	215,33	231,37	ryczałt	7,77
Aryzalera, tabl., 30 mg	28 szt.	05909991205423	206,24	216,55	231,37	ryczałt	8,99
Asduter, tabletki, 10 mg	28 szt.	05909991229696	69,12	72,58	77,12	ryczałt	10,28
Asduter, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991229733	102,60	107,73	115,69	ryczałt	9,08
Explemed, tabl., 15 mg	28 szt.	05909991236946	101,68	106,76	115,69	ryczałt	8,11
Explemed, tabl., 15 mg	56 szt.	05909991236953	203,36	213,53	231,37	ryczałt	5,97
Explemed Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991237141	105,30	110,57	115,69	ryczałt	11,92
klozapina							
Clopizam, tabl., 100 mg	100 tabl.	05909991327736	37,80	39,69	39,96	bezpłatny do limitu	6,59
Clopizam, tabl., 100 mg	50 szt.	05909991327705	19,35	20,32	19,98	bezpłatny do limitu	4,73
Clopizam, tabl., 25 mg	50 szt.	05909991327606	4,84	5,08	4,99	bezpłatny do limitu	1,54
Klozapol, tabl., 100 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	05909990139521	25,81	27,10	19,98	bezpłatny do limitu	11,52
Klozapol, tabl., 25 mg	50 tabl. (2 blist.po 25 szt.)	05909990139422	9,72	10,21	4,99	bezpłatny do limitu	6,67
Symcloza, tabl., 100 mg	50 szt.	05909991373443	18,88	19,82	19,98	bezpłatny do limitu	4,24
Symcloza, tabl., 25 mg	50 szt.	05909991373382	4,72	4,96	4,99	bezpłatny do limitu	1,42
kwetiapina							
ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	05909990910762	40,28	42,29	44,43	ryczałt	9,50
ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg	60 tabl.	05909990910779	80,57	84,60	88,86	ryczałt	11,36
ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	05909990897780	5,83	6,12	5,55	ryczałt	5,75
Bonogren, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990719853	32,94	34,59	43,03	ryczałt	3,20
Bonogren, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990720163	66,96	70,31	82,73	ryczałt	3,20
Bonogren, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990719389	5,51	5,79	5,55	ryczałt	5,42
Bonogren, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05909990720309	100,44	105,46	119,90	ryczałt	4,80
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991326319	68,04	71,44	83,86	ryczałt	3,20
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991326371	103,68	108,86	123,30	ryczałt	4,80
Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991326432	140,40	147,42	163,84	ryczałt	6,40
Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909990806362	36,61	38,44	44,43	ryczałt	5,65
Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 szt.	05909990806386	73,22	76,88	88,86	ryczałt	3,65
Etiagen, tabl. powł., 25 mg	30 szt.	05909990806355	5,94	6,24	5,55	ryczałt	5,87
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 szt.	05909991209858	35,21	36,97	44,43	ryczałt	4,18
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 szt.	05909991210021	52,92	55,57	66,01	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991210199	70,20	73,71	86,13	ryczałt	3,20
Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991209728	8,80	9,24	11,11	ryczałt	4,80
Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990722365	37,80	39,69	44,43	ryczałt	6,90
Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990722426	75,60	79,38	88,86	ryczałt	6,14
Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990722327	113,40	119,07	133,29	ryczałt	5,02
Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990055562	38,88	40,82	44,43	ryczałt	8,03
Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990055593	76,68	80,51	88,86	ryczałt	7,27
Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990055531	5,86	6,15	5,55	ryczałt	5,78
Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990055630	114,70	120,44	133,29	ryczałt	6,39
Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991219420	56,59	59,42	66,65	ryczałt	6,41
Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219468	75,46	79,23	88,86	ryczałt	5,99
Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219505	113,19	118,85	133,29	ryczałt	4,80
Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991219543	150,93	158,48	174,90	ryczałt	6,40
Ketilept Retard, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991219383	18,87	19,81	22,22	ryczałt	6,25
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990058785	64,80	68,04	74,05	ryczałt	8,29
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990058778	19,22	20,18	22,22	ryczałt	6,63
Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081233	39,64	41,62	44,43	ryczałt	8,83
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990058761	129,60	136,08	148,10	ryczałt	8,41
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990058754	37,80	39,69	44,43	ryczałt	6,90
Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990081196	77,22	81,08	88,86	ryczałt	7,84
Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	05909990058808	20,09	21,09	18,51	ryczałt	10,58
Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990779062	112,32	117,94	132,38	ryczałt	4,80
Ketrel, tabl. powł., 100 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	05909990430857	41,04	43,09	44,43	ryczałt	10,30
Ketrel, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	05909990430888	82,08	86,18	88,86	ryczałt	12,94
Ketrel, tabl. powł., 25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	05909990430840	5,94	6,24	5,55	ryczałt	5,87
Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991219901	74,74	78,48	88,86	ryczałt	5,24
Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991219963	112,10	117,71	132,15	ryczałt	4,80

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991220020	149,47	156,94	173,35	ryczałt	6,40
Kvelux SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991219758	9,34	9,81	11,11	ryczałt	5,37
Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990074143	39,15	41,11	44,43	ryczałt	8,31
Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990074235	78,30	82,22	88,86	ryczałt	8,98
Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990074068	5,29	5,55	5,55	ryczałt	5,18
Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990074280	115,02	120,77	133,29	ryczałt	6,72
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991205591	55,89	58,68	66,65	ryczałt	5,67
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991205676	74,52	78,25	88,86	ryczałt	5,01
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991205737	111,78	117,37	131,81	ryczałt	4,80
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991380922	142,56	149,69	166,11	ryczałt	6,40
Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 szt.	05909991255367	18,68	19,61	22,22	ryczałt	6,05
Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990688234	41,04	43,09	44,43	ryczałt	10,30
Kwetaplex, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909990688272	61,56	64,64	66,65	ryczałt	11,63
Kwetaplex, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990688296	82,08	86,18	88,86	ryczałt	12,94
Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990688241	5,94	6,24	5,55	ryczałt	5,87
Kwetaplex, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990688265	123,12	129,28	133,29	ryczałt	15,23
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05906414000894	56,62	59,45	66,65	ryczałt	6,44
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909990965373	75,60	79,38	88,86	ryczałt	6,14
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909990965403	113,40	119,07	133,29	ryczałt	5,02
Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909990965441	151,20	158,76	175,18	ryczałt	6,40
Kwetaplex XR, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	05909990965335	9,34	9,81	11,11	ryczałt	5,37
Pinexet 100 mg, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990788590	39,95	41,95	44,43	ryczałt	9,16
Pinexet 200 mg, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990788651	78,83	82,77	88,86	ryczałt	9,53
Pinexet 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990788583	5,61	5,89	5,55	ryczałt	5,52
Pinexet 300 mg, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990788675	117,82	123,71	133,29	ryczałt	9,66
Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt.	05909991358570	56,52	59,35	66,65	ryczałt	6,34
Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 szt.	05909991358648	66,94	70,29	82,71	ryczałt	3,20
Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 szt.	05909991358792	100,42	105,44	119,88	ryczałt	4,80
Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 szt.	05909991358945	140,38	147,40	163,82	ryczałt	6,40
Questax XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	05909991358495	8,78	9,22	11,11	ryczałt	4,78
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990938544	36,61	38,44	44,43	ryczałt	5,65
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990938704	73,22	76,88	88,86	ryczałt	3,65
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05901384806057	4,70	4,94	5,55	ryczałt	4,57
Quetiapin NeuroPharma, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990938766	109,84	115,33	129,77	ryczałt	4,80
Setinin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	05909990736393	37,26	39,12	44,43	ryczałt	6,33
Setinin, tabl. powl., 200 mg	60 szt.	05909990736461	74,52	78,25	88,86	ryczałt	5,01
Setinin, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05909990736492	111,24	116,80	131,24	ryczałt	4,80
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	60 tabl.	05909991087180	71,28	74,84	87,26	ryczałt	3,20
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	60 tabl.	05909991087258	106,92	112,27	126,71	ryczałt	4,80

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	60 tabl.	05909991087302	142,56	149,69	166,11	ryczałt	6,40
Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	60 tabl.	05909991087005	17,82	18,71	22,22	ryczałt	5,15
olanzapina							
Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990806799	56,16	58,97	71,22	ryczałt	3,20
Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990806843	83,70	87,89	102,20	ryczałt	4,48
Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990806881	111,24	116,80	133,05	ryczałt	5,97
Anzolin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990806751	28,08	29,48	37,79	ryczałt	3,20
Egolanza, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990824106	76,68	80,51	92,76	ryczałt	3,20
Egolanza, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990827343	150,77	158,31	174,56	ryczałt	5,97
Egolanza, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990824076	38,34	40,26	47,04	ryczałt	4,73
Egolanza, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991095666	75,38	79,15	91,40	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990697649	64,80	68,04	80,29	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909991136475	64,80	68,04	80,29	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909991136499	86,18	90,49	104,80	ryczałt	4,48
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909991136512	114,91	120,66	136,91	ryczałt	5,97
Olanzapina Mylan, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990697526	32,40	34,02	42,33	ryczałt	3,20
Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909991136451	32,40	34,02	42,33	ryczałt	3,20
Olanzapina Stada, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990896745	64,80	68,04	80,29	ryczałt	3,20
Olanzapina Stada, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990896738	32,40	34,02	42,33	ryczałt	3,20
Olanzapine +pharma, tabl., 10 mg	30 szt.	05901720140074	73,44	77,11	89,76	ryczałt	3,20
Olanzapine +pharma, tabl., 5 mg	30 szt.	05901720140067	36,72	38,56	47,21	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	05909990793365	76,19	80,00	92,25	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	05909990793389	76,19	80,00	92,25	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	05909991230593	278,10	292,01	311,29	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	98 tabl.	05909991230616	261,36	274,43	293,71	ryczałt	10,45
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	05909990793402	149,36	156,83	173,08	ryczałt	5,97
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	05909990793341	36,27	38,08	46,39	ryczałt	3,20
Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg	98 szt.	05909991230586	138,02	144,92	160,21	ryczałt	5,23
Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	98 tabl.	05909991230609	130,68	137,21	152,49	ryczałt	5,23
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990865956	40,93	42,98	55,23	ryczałt	3,20
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990866021	61,40	64,47	78,78	ryczałt	4,48
Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990865901	20,47	21,49	29,80	ryczałt	3,20
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990763467	78,62	82,55	94,08	ryczałt	3,93
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990763481	120,64	126,67	140,98	ryczałt	4,48
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990763498	160,92	168,97	185,22	ryczałt	5,97
Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990763443	39,31	41,28	47,04	ryczałt	5,75
Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05901878600451	60,48	63,50	75,75	ryczałt	3,20
Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	05902020926870	200,88	210,92	230,20	ryczałt	10,45
Olanzaran, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990766901	60,48	63,50	75,75	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990767052	60,48	63,50	75,75	ryczałt	3,20
Olanzaran, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990766895	30,24	31,75	40,06	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990637218	73,44	77,11	89,36	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991369781	57,24	60,10	72,75	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990637126	34,56	36,29	44,60	ryczałt	3,20
Olanzin, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991369743	28,08	29,48	38,13	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.	05909990782246	73,44	77,11	89,36	ryczałt	3,20
Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.	05909990782239	34,65	36,38	44,70	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	05909990782260	73,44	77,11	89,36	ryczałt	3,20
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	05909991094539	112,32	117,94	132,25	ryczałt	4,48
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	05909990925186	152,28	159,89	176,14	ryczałt	5,97
Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	05909990782253	34,65	36,38	44,70	ryczałt	3,20
Olpinat, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990781805	69,12	72,58	84,83	ryczałt	3,20
Olpinat, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990781782	34,56	36,29	44,60	ryczałt	3,20
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	112 szt.	05909991231910	309,66	325,14	345,39	ryczałt	11,95
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990335367	78,32	82,24	94,08	ryczałt	3,61
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422241	84,02	88,22	100,80	ryczałt	3,28
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909990335374	157,03	164,88	181,13	ryczałt	5,97
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990422258	168,05	176,45	193,10	ryczałt	6,40
Olzapin, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909991066000	262,44	275,56	294,28	ryczałt	9,60
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	112 szt.	05909991231927	154,83	162,57	178,82	ryczałt	5,97
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990335343	39,16	41,12	47,04	ryczałt	5,59
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422265	42,01	44,11	50,40	ryczałt	5,56
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909990335350	78,52	82,45	94,08	ryczałt	3,82
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990422272	84,02	88,22	100,80	ryczałt	3,28
Olzapin, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991065942	130,73	137,27	151,20	ryczałt	5,59
Ranofren, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990640287	81,65	85,73	94,08	ryczałt	7,10
Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05903792743061	49,03	51,48	63,73	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05901878600123	64,80	68,04	80,29	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl., 10 mg	28 szt.	05902023777769	66,96	70,31	82,56	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990069866	75,45	79,22	91,47	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991081911	75,45	79,22	91,47	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	70 szt.	05909990069897	192,77	202,41	219,75	ryczałt	7,47
Zalasta, tabl., 10 mg	70 szt.	05909990069361	192,77	202,41	219,75	ryczałt	7,47
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990069958	113,17	118,83	133,14	ryczałt	4,48
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	70 szt.	05909990069989	289,16	303,62	323,38	ryczałt	11,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990070008	150,90	158,45	174,70	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	70 szt.	05909990070046	385,55	404,83	427,01	ryczałt	14,93
Zalasta, tabl., 5 mg	28 szt.	05903792743078	24,52	25,75	34,06	ryczałt	3,20
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990069705	37,72	39,61	47,04	ryczałt	4,08
Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991081812	37,72	39,61	47,04	ryczałt	4,08
Zalasta, tabl., 5 mg	70 szt.	05909990069293	96,39	101,21	114,55	ryczałt	3,73
Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	70 szt.	05909990069750	96,39	101,21	114,55	ryczałt	3,73
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	120 szt.	05906414000610	337,48	354,35	375,15	ryczałt	12,80
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990917013	87,48	91,85	100,80	ryczałt	6,90
Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909991064716	87,48	91,85	100,80	ryczałt	6,90
Zolafren, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909991191184	261,47	274,54	293,26	ryczałt	9,60
Zolafren, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05906414002737	118,00	123,90	138,62	ryczałt	4,80
Zolafren, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05906414002744	354,00	371,70	393,54	ryczałt	14,40
Zolafren, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05906414002751	157,33	165,20	181,85	ryczałt	6,40
Zolafren, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05906414002768	472,00	495,60	520,55	ryczałt	19,20
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	120 szt.	05906414000603	168,74	177,18	193,83	ryczałt	6,40
Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 szt.	05909991064518	39,99	41,99	50,40	ryczałt	3,44
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990916917	43,74	45,93	50,40	ryczałt	7,38
Zolafren, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909991191177	130,73	137,27	151,20	ryczałt	5,59
Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg	30 szt.	05909991064617	59,99	62,99	73,71	ryczałt	3,20
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	112 szt.	05906414000696	314,98	330,73	350,98	ryczałt	11,95
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990775682	80,74	84,78	94,08	ryczałt	6,15
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	84 szt.	05906414000665	237,59	249,47	267,78	ryczałt	8,96
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	112 szt.	05906414000702	472,47	496,09	520,21	ryczałt	17,92
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990775712	121,11	127,17	141,12	ryczałt	4,84
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	84 szt.	05906414000672	356,38	374,20	395,41	ryczałt	13,44
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	112 szt.	05906414000719	629,96	661,46	689,45	ryczałt	23,89
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990775729	161,48	169,55	185,80	ryczałt	5,97
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	84 szt.	05906414000689	475,18	498,94	523,06	ryczałt	17,92
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	112 szt.	05906414000658	157,49	165,36	181,61	ryczałt	5,97
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990775675	40,37	42,39	47,04	ryczałt	6,86
Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	84 szt.	05906414000641	118,79	124,73	139,04	ryczałt	4,48
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	05909991097011	79,92	83,92	96,57	ryczałt	3,20
Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05903060609709	247,85	260,24	278,96	ryczałt	9,60
Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	05909990849581	127,33	133,70	148,42	ryczałt	4,80
Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05903060609716	374,71	393,45	415,29	ryczałt	14,40
Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990849635	174,96	183,71	200,36	ryczałt	6,40
Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05903060609723	503,50	528,68	553,63	ryczałt	19,20
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (5 blist.po 6 szt.)	05909991096816	39,19	41,15	49,80	ryczałt	3,20
Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05903060609693	121,19	127,25	141,97	ryczałt	4,80
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990892129	77,72	81,61	93,85	ryczałt	3,20
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	56 szt.	05909990892143	157,25	165,11	181,36	ryczałt	5,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990892150	119,75	125,74	140,05	ryczałt	4,48
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	56 szt.	05909990892174	240,41	252,43	270,74	ryczałt	8,96
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990892303	161,48	169,55	185,80	ryczałt	5,97
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	56 szt.	05909990892341	322,96	339,11	359,36	ryczałt	11,95
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990892082	36,89	38,73	47,04	ryczałt	3,20
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	56 szt.	05909990892105	76,81	80,65	92,90	ryczałt	3,20
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	05909990914647	62,91	66,06	78,31	ryczałt	3,20
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.	05909990914654	103,68	108,86	123,17	ryczałt	4,48
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.	05909990914661	120,96	127,01	143,26	ryczałt	5,97
Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	05909990914630	31,10	32,66	40,97	ryczałt	3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.po 0,21 g (+1 fiol.roz.3 ml)	05909990686803	571,75	600,34	627,95	ryczałt	3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.po 0,3 g (+1 fiol.roz.3 ml)	05909990686827	822,14	863,25	897,33	ryczałt	3,20
ZypAdhera, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.po 0,405 g (+1fiol.roz.3 ml)	05909990686834	1109,93	1165,43	1207,06	ryczałt	4,32
rysperydon							
Orizon, tabl. powł., 1 mg	20 szt.	05909990831258	6,48	6,80	7,15	ryczałt	5,05
Orizon, tabl. powł., 1 mg	60 szt.	05909990831265	16,20	17,01	21,44	ryczałt	3,67
Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990690138	31,32	32,89	35,73	ryczałt	7,11
Orizon, tabl. powł., 2 mg	60 szt.	05909990831272	32,40	34,02	41,62	ryczałt	3,20
Orizon, tabl. powł., 3 mg	60 szt.	05909990831289	48,60	51,03	60,63	ryczałt	3,84
Orizon, tabl. powł., 4 mg	60 szt.	05909990831296	62,10	65,21	76,51	ryczałt	5,12
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990075157	9,29	9,75	10,72	ryczałt	5,28
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990075164	18,58	19,51	21,44	ryczałt	6,16
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990075171	27,86	29,25	32,15	ryczałt	6,63
Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990075188	37,15	39,01	42,87	ryczałt	6,94
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990044481	6,75	7,09	7,15	ryczałt	5,33
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990044344	13,50	14,18	14,29	ryczałt	6,86
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990044252	20,79	21,83	21,44	ryczałt	8,49
Risperidon Vipharm, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990044146	28,51	29,94	28,58	ryczałt	10,46
Risperon, tabl. powł., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990336524	7,32	7,69	7,15	ryczałt	5,94
Risperon, tabl. powł., 1 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990336548	21,97	23,07	21,44	ryczałt	9,73

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Risperon, tabl. powl., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990336487	15,02	15,77	14,29	ryczałt	8,45
Risperon, tabl. powl., 2 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990336500	45,07	47,32	42,87	ryczałt	15,24
Risperon, tabl. powl., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990336555	21,98	23,08	21,44	ryczałt	9,74
Risperon, tabl. powl., 3 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990336579	65,93	69,23	64,31	ryczałt	18,36
Risperon, tabl. powl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990336586	29,30	30,77	28,58	ryczałt	11,29
Risperon, tabl. powl., 4 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990336609	87,90	92,30	85,74	ryczałt	22,98
Rispolept, tabl. powl., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990670413	7,18	7,54	7,15	ryczałt	5,79
Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml	100 ml	05909990423828	35,90	37,70	35,73	ryczałt	11,92
Rispolept, tabl. powl., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990670512	14,71	15,45	14,29	ryczałt	8,13
Rispolept, tabl. powl., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990670611	19,39	20,36	21,44	ryczałt	7,02
Rispolept, tabl. powl., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990670710	21,60	22,68	28,58	ryczałt	3,20
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 25 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058227	288,90	303,35	319,26	ryczałt	7,37
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058128	433,35	455,02	478,89	ryczałt	3,20
Rispolept Consta, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	1 fiol. + 1 strz. + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego	05909991058029	577,80	606,69	634,36	ryczałt	3,20
Ryspolit, tabl. powl., 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990567683	7,17	7,53	7,15	ryczałt	5,78
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 100 ml	05909990721405	36,85	38,69	35,73	ryczałt	12,91

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml	1 but.po 30 ml	05909990721399	10,69	11,22	10,72	ryczałt	6,75
Ryspolit, tabl. powł., 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990567737	15,03	15,78	14,29	ryczałt	8,46
Ryspolit, tabl. powł., 3 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990567935	22,25	23,36	21,44	ryczałt	10,02
Ryspolit, tabl. powł., 4 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990568031	30,24	31,75	28,58	ryczałt	12,27
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990034932	5,94	6,24	7,15	ryczałt	4,49
Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990680849	13,39	14,06	17,86	ryczałt	3,74
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	05909990034994	11,99	12,59	14,29	ryczałt	5,27
Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990680863	26,78	28,12	34,87	ryczałt	3,20
sertindol							
Serdolect, tabl. powł., 12 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991089313	237,60	249,48	267,89	ryczałt	3,20
Serdolect, tabl. powł., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909991089412	316,98	332,83	353,21	ryczałt	3,20
Serdolect, tabl. powł., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991089214	80,44	84,46	97,18	ryczałt	3,20
ApoSerta, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991106904	19,31	20,28	25,64	30%	7,69
ApoSerta, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909991106898	9,66	10,14	13,03	30%	4,41
Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990963317	21,60	22,68	24,32	30%	10,76
Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990963218	10,80	11,34	12,16	30%	6,03
Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422685	21,59	22,67	26,06	30%	9,79
Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990422692	9,61	10,09	13,03	30%	4,36
Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990804368	17,93	18,83	24,20	30%	7,26
Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990804344	9,05	9,50	12,89	30%	3,87
Sastium, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991279615	13,69	14,37	19,47	30%	5,84
Sastium, tabletki powlekane, 100 mg	30 tabl.	05909991279622	14,67	15,40	20,76	30%	6,23
Sastium, tabl. powł., 100 mg	84 szt.	05909991279660	41,08	43,13	53,04	30%	15,91
Sastium, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991279516	6,85	7,19	10,39	30%	3,12
Sastium, tabletki powlekane, 50 mg	30 tabl.	05909991279523	7,33	7,70	11,09	30%	3,33
Sastium, tabl. powł., 50 mg	84 szt.	05909991279561	20,54	21,57	28,12	30%	8,44
Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990046621	15,44	16,21	21,31	30%	6,39
Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990046690	7,72	8,11	11,31	30%	3,39
Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990919987	15,94	16,74	22,10	30%	6,63
Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990919888	7,97	8,37	11,76	30%	3,53
Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	05909990636136	7,24	7,60	10,99	30%	3,30
Sertraline Aurovitas, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	05909991355739	14,43	15,15	20,51	30%	6,15
Sertraline Aurovitas, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	05909991355654	7,21	7,57	10,96	30%	3,29
Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909990663163	18,36	19,28	24,64	30%	7,39
Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990663040	9,18	9,64	13,03	30%	3,91

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Setaloft 100 mg, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571963	21,28	22,34	26,06	30%	9,47
Setaloft 50 mg, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571925	9,72	10,21	13,03	30%	4,48
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990994816	12,96	13,61	13,03	30%	7,88
Zoloft, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990753215	25,16	26,42	24,32	30%	14,50
Zoloft, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990753116	13,82	14,51	12,16	30%	9,21
Zotral, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990569472	28,07	29,47	24,32	30%	17,55
Zotral, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990013982	15,11	15,87	12,16	30%	10,56
zyprazydon							
Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 szt.	05909990681228	184,68	193,91	211,26	ryczałt	5,97

16. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Załącznik 3. Aneks do analizy efektywności klinicznej, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, lipiec 2021 r.
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Latuda (lurazydon) stosowanego w leczeniu schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, sierpień 2021 r.