

Rekomendacja nr 109/2021

z dnia 16 września 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, w ramach istniejącej grupy limitowej „178.10 Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon” i wydawanie go za darmo pod warunkiem obniżenia ceny leku (urzędowej ceny zbytu lub ceny efektywnej z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka). Możliwym punktem odniesienia mogą być ceny wyliczone w oparciu o art. 13 ustawy o refundacji, które odnoszą cenę leku do kosztów terapii aktualnie refundowanymi komparatorami.

Uzasadnienie rekomendacji

Obecnie lurazydon – Latuda - refundowany jest w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Omawiane zlecenie dotyczy poszerzenia finansowanej populacji o pacjentów od 13 r. ż.

Wyniki metaanalizy sieciowej Arango 2019, w odniesieniu do zmiany w skali PANSS, wskazują na porównywalną skuteczność lurazydonu (LUR) względem wszystkich wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów: aripiprazol (ARI), kwetiapina (QUE), olanzapina (OLA), rysperydon (RIS). 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.

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.

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 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.

Wnioskodawca pomimo braku istotnej klinicznie różnicy w najważniejszych punktach końcowych (wg WHO mhGAP 2015), czyli PANSS i CGI-S. Przeprowadził analizę użyteczności kosztów uwzględniając parametry, dla których wykazano istotne statystycznie różnice: przerywanie leczenia (LUR vs. ARI); występowanie nawrotów ((LUR vs. ARI), wzrost masy ciała (LUR vs. OLA, RIS lub QUE); występowanie cukrzycy (najniższe ryzyko LUR i ARI, najwyższe OLA). Uwzględniając te założenia wnioskowana technologia była kosztowo-efektywna. Oszacowany ICUR dla porównania LUR vs. [REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]. Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji (zindywidualizowana terapia sugeruje niską powtarzalność schematów leczenia) oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanej terapii, co ma największy wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

Mając na względzie stanowisko Rady oraz powyższe argumenty kliniczne, wskazujące na brak różnic w zakresie najważniejszych punktów końcowych (wg WHO mhGAP 2015), czyli PANSS i CGI-S, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie leku Latuda (lurazydon) pod warunkiem obniżenia ceny leku (urzędowej ceny zbytu lub ceny efektywnej z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka). Możliwym punktem odniesienia mogą być ceny wyliczone w oparciu o art. 13 ustawy o refundacji, które odnoszą cenę leku do kosztów terapii aktualnie refundowanymi komparatorami.

Przedmiot wniosku

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

- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 18,5 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108670 – proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 37 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108762 – proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED];
- Latuda (lurazydon), tabletki powlekane, 74 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909991108878 – proponowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach istniejącej grupy limitowej „178.10 Leki przeciwpsychotyczne – lurazydon”. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

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. 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.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu za technologie alternatywne należy uznać dostępne leki przeciwpsychotyczne II generacji (SGA – ang. *second-generation antipsychotic medication*): aripiprazol, amisulpryd, kłozapina, olanzapina, rysperydon, kwetiapina, sertindol, zyprazydon.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lurazydon jest środkiem wybiórczo blokującym działanie dopaminy i monoamin. Lurazydon silnie wiąże się z dopaminergicznymi receptorami D2 i serotonergicznymi receptorami 5-HT_{2A} i 5-HT₇ z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 0,994; 0,47 i 0,495 nM. Blokuje także receptory adrenergiczne α_{2c} i α_{2a} , wiążąc się z nimi z powinowactwem wynoszącym, odpowiednio, 10,8 i 40,7 nM. Lurazydon wykazuje także częściowe działanie agonistyczne na receptor 5HT-1A, wiążąc się z nim z powinowactwem wynoszącym 6,38 nM. Lurazydon nie wiąże się z receptorami histaminergicznymi ani muskarynowymi.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Latuda jest wskazany do stosowania w leczeniu schizofrenii u dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku od 13. roku życia

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Wnioskodawca jako podstawowe badania dowodzące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawił:

- 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).
- Goldman 2017 – randomizowane badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo LUR vs. PLC w terapii epizodu zaostrzenia choroby w populacji pacjentów w wieku 13–17 lat ze zdiagnozowaną schizofrenią. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 tygodni. Do badania włączono 327 pacjentów.
- Correll 2020 – nierandomizowane, jednoramienne badanie, stanowiące przedłużenie badania Goldman 2017. Okres obserwacji w badaniu wynosi; 104 tygodnie. Do badania włączono 271 pacjentów:
 - LUR 40 mg: 90;
 - LUR 80 mg: 91;
 - PLC: 90.

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).

Celem porównania z technologiami alternatywnymi do analizy klinicznej włączono:

- 3 badania dla aripiprazolu (ARI): 31-05-243 Study; Correll 2017; Matsumoto 2018. Okres obserwacji wynosił odpowiednio: 72 miesiące, 52 tygodnie, 52 tygodnie. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła odpowiednio: 85, 146, 68;
- 5 badań dla olanzapiny (OLA): Dabkowska 2002, Detke 2016, Dittmann 2008, Kumra 2008, Ross 2003). Okres obserwacji wynosił odpowiednio: 18 miesięcy, 52 tygodnie, 24 tygodnie, 12 tygodni faza zaślepienia oraz 12 tygodni faza otwarta, 12 miesięcy. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła odpowiednio: 19, 87, 96, 33, 19;
- 1 badanie dla kwetiapiny (QUE): Findling 2013. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni. Do badania włączono 175 pacjentów;
- 2 badania dla rysperydonu (RIS): Pandina 2012, Ruan 2010. Okres obserwacji wynosił odpowiednio: 6-12 miesięcy, 24 tygodnie. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła odpowiednio: 390, 31;
- 1 badanie dla RIS i OLA: Findling 2010. Okres obserwacji wynosił 44 tygodnie. W badaniu 13 pacjentów otrzymywało OLA oraz 21 otrzymywało RIS.

Skuteczność kliniczna

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

Wyniki badania Goldman 2017 (okres obserwacji wynosił 6 tygodni) 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:
 - 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),
 - 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);
- 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: OR=2,42 (95% CI: 1,41; 4,15), a NNT=5 (95% CI: 3; 12);
- LUR 80 mg vs PLC: OR=2,61 (95% CI: 1,51; 4,53), a NNT=5 (95% CI: 3; 10).

W zakresie uzyskania remisję choroby w 6 tyg różnice nie były istotne statystycznie.

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).

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 dla zestawienia wyników LUR vs ARI oraz 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

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).

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%.

Bezpieczeństwo

Terapia epizodu zaostrzenia choroby

W 6 tygodniowym okresie obserwacji badania Goldman 2017, w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane (AE – ang. *adverse events*) wystąpiły ogółem u 64% pacjentów leczonych LUR i 57% otrzymujących PLC (różnica nieistotna statystycznie). AEs uznane za związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych LUR w porównaniu z placebo:

- LUR 40 mg vs PLC: OR=1,85 (95% CI: 1,06; 3,23), a NNH=8 (95% CI: 4; 62);
- LUR 80 mg vs PLC: OR=1,90 (95% CI: 1,08; 3,33), a NNH=7 (95% CI: 4; 50).

W grupie LUR 80 mg dla części zdarzeń wartość NNT była istotna statystycznie natomiast OR nie:

- zdarzenia prowadzących do przerwania terapii – NNT=17 (95% CI: 9; 234),
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem – NNT=19 (95% CI: 11; 116);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE – ang. *serious adverse events*) ogółem – NNT=17 (95% CI: 9; 234);
- SAE prowadzących do przerwania terapii – a NNT=19 (95% CI: 10; 234).

Odnosząc się do zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów, u osób stosujących LUR istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały:

- nudności:
 - LUR 40 mg vs PLC: OR=5,30 (95% CI: 1,48; 19,00), a NNH=10 (95% CI: 6; 32);
 - LUR 80 mg vs PLC: OR=6,12 (95% CI: 1,72; 21,82), a NNH=9 (95% CI: 6; 23);
- akatyzja:
 - LUR 40 mg vs PLC: OR=5,50 (95% CI: 1,18; 25,71), a NNH=14 (95% CI: 8; 72);

- LUR 80 mg vs PLC: OR=5,21 (95% CI: 1,10; 24,71), a NNH=15 (95% CI: 8; 108);
- wymioty:
 - LUR 40 mg vs PLC: OR=4,90 (95% CI: 1,03; 23,23), a NNH=16 (95% CI: 9; 140).

Zgodnie z porównaniem pośrednim 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);
- QUE – OR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,70).

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) natomiast porównywalne z OLA, QUE i RIS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między LUR a komparatorami w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (objawów pozapiramidowych, akatyzi, sedacji i senności).

Terapia podtrzymująca

W badaniu Correll 2020 nie odnotowano żadnego zgonu. Poważne AEs raportowano u 7% pacjentów, a SAE ogółem u 10%. Najczęściej występującymi AEs (u ≥ 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, hipokinezę, nadmierne wydzielanie śliny, późną dyskinezę, kręcz szyi lub nadpobudliwość psychomotoryczną) (10%). Natomiast najczęściej raportowanymi SAE (występującymi u ≥ 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%. 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.

Zgodnie z wynikami zestawienia wyników bezpieczeństwa:

- poważne AEs raportowano u: 7% LUR i 4% ARI
- SAE raportowano u: 10% LUR; 8% ARI; 3% OLA; 16% RIS;
- Zgony: brak u pacjentów leczonych LUR lub OLA, natomiast wśród pacjentów stosujących terapię ARI i RIS raportowano po jednym zgonie;
- Przerwanie leczenia: 42% LUR; 49% ARI; 40% OLA; 34% RIS.

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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak bezpośrednich badań porównujących wnioskowaną terapię z dostępnymi komparatorami. Dla części komparatorów nie przedstawiono jakiegolwiek porównania. Dodatkowo ze względu na heterogeniczność badań nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla terapii podtrzymującej.

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- W jedynym 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 w ograniczonym stopniu może być ekstrapolowana na populację polską: w badaniu Matsumoto 2018 populację stanowili Japończycy, a w badaniu Kumra 2008 jedynie 6 z 33 pacjentów było rasy kaukaskiej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu podziału ryzyka (RSS – ang. *Risk Sharing Scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

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

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Latuda (lurazydon) w terapii schizofrenii w populacji wnioskowanej, tj. u młodzieży w wieku 13–17 lat. Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 3-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę NFZ, wspólną oraz pacjenta.

W analizie uwzględniono zużycie zasobów i koszty związane z:

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w horyzoncie 3-letnim zastosowanie leku Latuda we wnioskowanej populacji w miejsce SoC [REDACTED]. Oszacowany ICUR wyniósł:

[REDACTED]
[REDACTED]

Uwzględniając powyższą wartości ICUR cena progowa wynosi:

[REDACTED]
[REDACTED]

Wartość ta jest wyższa niż cena wnioskowana. Interpretując tę wartość należy mieć na względzie, że w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono 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). Dodatkowo główne badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa LUR było objęte krótkim okresem obserwacji – trwało 6 tygodni.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na zmianę ICUR, [REDACTED] Wariantem optymistycznym wnioskodawca określił wariant, w którym zmiana ICUR była najbardziej korzystna na rzecz interwencji, najmniej korzystną zmianę ICUR określono jako wariant pesymistyczny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że 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. Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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;
- 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 klozapiny w ramach ostatniej linii;
- w analizie 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

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

Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań dowodzących wyższości LUR nad technologiami aktualnie finansowanymi, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wyliczeniami wnioskodawcy urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt SoC wynosi:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Agencja wyliczyła dodatkowo urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów:

- Z perspektywy wspólnej:
 - ARI – [REDAKTOWANE];
 - OLA – [REDAKTOWANE];
 - RIS – [REDAKTOWANE];
 - QUE – [REDAKTOWANE];
- Z perspektywy NFZ:
 - ARI – [REDAKTOWANE];
 - OLA – [REDAKTOWANE];
 - RIS – [REDAKTOWANE];
 - QUE – [REDAKTOWANE].

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji lurazydonu w terapii schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wnioskowaną technologię stosować będzie:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Latuda na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- oszacowanie liczby pacjentów wykonano na podstawie kompilacji danych z różnych źródeł ([REDAKTOWANE]). 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) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że liczebność populacji oparta jest na średniej z lat 2016–2019. [REDAKTOWANE]

- prognozowaną liczbę zrefundowanych rocznych terapii w kolejnych latach oparto [redacted], które nie uwzględniają pacjentów, u których zrefundowano powyższe leki, a którzy są objęci prywatną opieką specjalistyczną lub są objęci leczeniem szpitalnym (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] co może świadczyć o dużej indywidualizacji opieki nad młodym pacjentem ze schizofrenią, a w przypadku niniejszej analizy – obarczone jest dużym ryzykiem błędnego wnioskowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

[redacted] 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. [redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych:

- 2 wytyczne polskie odnoszące się do:

- leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi – Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) 2019;
- stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji – zalecenia Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Psychiatrii (KK) z 2012, w których nie przedstawiono oddzielnych zaleceń dla populacji docelowej (wiek 13-18 lat);\
- 4 wytyczne zagraniczne odnoszące się do:
 - leczenia schizofrenii u dzieci i młodzieży:
 - Grover 2019;
 - Abidi 2017;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016;
 - leczenia schizofrenii w każdym wieku – American Psychiatric Association (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.

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną – All Wales Medicines Strategy Group 2021. Zgodnie z jej treścią Latuda (lurazydon) jest rekomendowana w ramach NHS Walia, jako jedna z opcji leczenia schizofrenii u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku ≥ 13 r.ż.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Latuda jest finansowana w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Norwegia, Słowacja, Szwecja, Włochy. W tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja, Słowacja. 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 krajach finansowanie leku Latuda jest ograniczone do populacji osób dorosłych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1076.2021.3.KKL, PLR.4500.1077.2021.3.KKL, PLR.4500.1078.2021.3.KKL) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2021 z dnia 13 września roku w sprawie oceny leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2021 z dnia 13 września roku w sprawie oceny leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia
2. Raport nr OT.4230.13.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Latuda (lurazydon) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u młodzieży w wieku od 13. roku życia. Analiza weryfikacyjna.