

Kariprazyna (Reagila®)
w leczeniu dorosłych pacjentów ze
schizofrenią po nieskuteczności
lub w przypadku przeciwwskazań do
terapii pozostałymi lekami
przeciwpowpsychotycznymi II generacji

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1,
02-797 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	9
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie kliniczne.....	12
3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena.....	13
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	15
5 Perspektywa	17
6 Horyzont czasowy.....	18
7 Strategia i technika analityczna	19
8 Metodyka.....	20
8.1 Analizowane koszty	20
8.1.1 Koszty leków.....	20
8.1.1.1 Dawkowanie	20
8.1.1.2 Koszt substancji czynnych	21
8.2 Dyskontowanie.....	23
8.3 Analiza wrażliwości	23
8.4 Analiza progowa	24
8.5 Wyniki zdrowotne	24
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów	27
8.7 Walidacja	28
8.7.1 Walidacja wewnętrzna.....	28
8.7.2 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	28
8.7.2.1 Aigbogun 2018	29
8.7.2.2 Jeun 2024	30
8.7.2.3 Kearns 2021	30
8.7.2.4 CADTH 2022.....	32
8.7.3 Walidacja zewnętrzna.....	32
9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	33
9.1 Wariant z RSS	33
9.1.1 Analiza podstawowa.....	33
9.1.2 Analiza wrażliwości.....	35
9.1.3 Analiza progowa	37
9.1.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów	38
9.2 Wariant bez RSS	40

9.2.1	Analiza podstawowa	40
9.2.2	Analiza wrażliwości	42
9.2.3	Analiza progowa	44
9.2.4	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	45
10	Ograniczenia i dyskusja	48
11	Wyniki i wnioski końcowe	51
12	Aneks	53
12.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	53
12.2	Przegląd systematyczny użyteczności	57
12.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	62
	Spis rycin	65
	Spis tabel	66
	Bibliografia	68

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet
BRE	brekspiprazol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
KAR	kariprazyna
LUR	lurazydon
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLA	olanzapina
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RYS	rysperydon
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, aripiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych (AKL Reagila) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Reagila® w porównaniu do terapii wybranymi komparatorami, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy chorego w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

W niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy, wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Reagila® (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.) jest jednakowa dla wszystkich opakowań, a także zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ i wynosi 189,80 PLN/opak. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej) będzie wynosić 236,22 PLN. Zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

W analizie podstawowej uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant uwzględniający koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie raportu refundacyjnego za okres listopad 2023 - marzec 2024 (SA 1).

W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined daily dose*)

według WHO (WHO 2024). Uwzględniając fakt, że dawkowanie poszczególnych leków jest zmienne i dobierane indywidualnie do potrzeb chorego, a zakres dawkowania leków zgodny z ChPL często bardzo szeroki, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wariant, zgodnie z którym chorzy przyjmują 1 tabletkę¹ danego leku dziennie (SA 2, AWA Rxulti).

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie listopad 2023 - marzec 2024 uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD (BC, SA 1) bądź tabletek (SA 2).

Użyteczność stanu zdrowia u polskich chorych ze schizofrenią przyjęto na 0,73 na podstawie wyniku metaanalizy przedstawionego w opracowaniu Aceituno 2020.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności parametrów przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w wariancie z RSS.

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, roczne koszty stosowania preparatu Reagila® w scenariuszu podstawowym wyniosą [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Analizowany preparat nie będzie generował żadnych kosztów z perspektywy chorego.

W wariancie z RSS, koszty stosowania leku Reagila® z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dla scenariusza uwzględniającego dawkowanie preparatów na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA 2) koszty stosowania leku Reagila® są [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszty leczenia kariprazyną z perspektywy chorego są takie same w przypadku porównania z brekspirazolem i lurazydonem lub niższe w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami.

Tab. 1. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
kariprazyna	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-	0,00	-
amisulpryd	1 350,94	[REDAKTOWANE]	1 409,13	[REDAKTOWANE]	58,19	[REDAKTOWANE]
arypiprazol	1 252,00	[REDAKTOWANE]	1 320,77	[REDAKTOWANE]	68,78	[REDAKTOWANE]
brekspirazol	6 373,24	[REDAKTOWANE]	6 373,24	[REDAKTOWANE]	0,00	[REDAKTOWANE]
klozapina	461,43	[REDAKTOWANE]	647,55	[REDAKTOWANE]	186,11	[REDAKTOWANE]
lurazydon	3 057,35	[REDAKTOWANE]	3 057,35	[REDAKTOWANE]	0,00	[REDAKTOWANE]

¹ W przypadku kwetiapiny, sulpirydu i zyprazydonu przyjęto 2 tabletki dziennie, gdyż zgodnie z ChPL (ChPL Ketrel, ChPL Sulpiryd Teva, ChPL Zypsila) leki te należy przyjmować w dwóch dawkach podzielonych, natomiast w przypadku roztworów doustnych przyjęto DDD.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
olanzapina	1 119,88	████████	1 176,11	████████	56,23	████████
kwetiapina	920,63	████████	1 264,88	████████	344,25	████████
rysperydon	559,79	████████	769,92	████████	210,13	████████
sertyndol	4 643,73	████████	4 717,58	████████	73,85	████████
sulpiryd	461,71	████████	984,82	████████	523,10	████████
zyprazydon	1 356,50	████████	1 395,41	████████	38,91	████████

Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka, w przypadku analizy podstawowej z perspektywy NFZ, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie ██████████. W przypadku analiz wrażliwości, w zależności od przyjętego wariantu wspomniana cena mieściła się w zakresie ██████████. W przypadku analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie ██████████. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie ██████████.

Wnioski

Wprowadzenie finansowania leku Reagila® w wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka będzie się wiązało z ██████████ zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej oraz z ██████████.

W analizie podstawowej średni roczny koszt terapii Reagila® wyniesie ██████████ z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Lek wydawany będzie chorem bezpłatnie, a zatem z punktu widzenia pacjenta stosowanie kariprazyny będzie wiązało się z oszczędnościami w porównaniu z wszystkimi komparatorami z wyjątkiem brekspiprazolu i lurazydonu, które również wydawane są bezpłatnie.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że dodane w ostatnich latach do listy refundacyjnej lurazydon i brekspiprazol, podobnie jak kariprazyna, charakteryzują się bardziej łagodnym od pozostałych komparatorów profilem skutków ubocznych oraz najbardziej zbliżonymi wynikami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie kariprazyny wiąże się z ██████████ zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, a więc stanowi to przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowo, w wyniku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla kariprazyny spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej. Bez wątplenia pozwoli to również na lepszą indywidualizację terapii u chorych ze schizofrenią. Pozytywna decyzja refundacyjna umożliwi pacjentom dostęp do leku, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały wykazane w badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych oraz docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o

wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią.

Słowa kluczowe

kariprazyna, schizofrenia, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. **amisulprydem, aripiprazolem, breksipirazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem.**

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego (APD Reagila).

W ramach analizy klinicznej (AKL Reagila) nie odnaleziono dowodów z badań klinicznych, opracowań wtórnych czy badań efektywności praktycznej wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Reagila® w porównaniu do terapii wybranymi komparatorami, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.


Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Interwencja (I)	Kariprazyna (Reagila®) stosowana zgodnie z ChPL.
Komparator (C)	Komparatory: <ul style="list-style-type: none">• amisulpryd,• aripiprazol,• breksipirazol,• klozapina,• lurazydon,• olanzapina,• kwetiapina,• rysperydon,• sertyndol,• sulpiryd,• zyprazydon, stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);• wspólna (NFZ i pacjenta);• pacjenta.
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none">• 12 miesięcy
Parametry	<ul style="list-style-type: none">• Dawkowanie;• koszty zakupu leków;• użyteczność stanu zdrowia.

Kryterium	Charakterystyka
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• Różnica kosztów stosowania leku Reagila® i poszczególnych komparatorów (kosztów zakupu leków);• cena zbytu netto preparatu Reagila®, przy której koszt stosowania leku i komparatora jest równy zero;• oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla poszczególnych komparatorów oraz urzędowej ceny zbytu preparatu Reagila®, przy której koszty leku nie są wyższe niż koszty komparatora o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów.

2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach Analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych, opracowań wtórnych oraz badań efektywności praktycznej, na podstawie których można byłoby wnioskować na temat różnic w skuteczności klinicznej, efektywności praktycznej i bezpieczeństwie preparatu Reagila® oraz poszczególnych komparatorów tj. obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji. Zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego opracowania wtórne i badania RCT wskazują na porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa leku Reagila® oraz komparatorów.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Kariprazyna może być uznana za terapię o porównywalnej skuteczności i porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do aktualnie refundowanych w Polsce doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu schizofrenii, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Szczegółowe oszacowanie wyników zdrowotnych przedstawiono w osobnym dokumencie:  Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.

Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność kariprazyny oraz wybranych komparatorów, koszt preparatu Reagila® powinien być dostosowany do kosztów komparatorów. Tym samym, przy zachowaniu powyższego warunku istnieją przesłanki do przeprowadzenia selektywnej analizy kosztów, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy kariprazyną oraz amisulprydem, aripiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, luraszodonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem, a także zyprazydonem oraz ocena wyłącznie kosztów porównywanych terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności; wnioskowana cena

Kariprazyna obecnie refundowana jest w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne w ramach grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności: bezpłatny do limitu.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A.

Wnioskowaną cenę zbytu netto kariprazyny (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.), jednakową dla wszystkich opakowań, przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ na poziomie równym 189,80 PLN. Urzędową cenę zbytu (tj. z 8% podatkiem VAT), cenę hurtową brutto (tj. z 6% marżą hurtową) oraz cenę detaliczną (z marżą detaliczną zgodną z Ustawą refundacyjną) przyjęto na poziomie odpowiednio 204,98 PLN, 217,29 PLN oraz 236,22 PLN.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, w związku z czym wnioskowane jest utrzymanie dotychczasowego poziomu odpłatności i wydawanie leku pacjentom bezpłatnie.

Tab. 3. Wnioskowane ceny leku Reagila® w wariantach bez RSS (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN	WR, PLN
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337056	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22
Reagila®, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337155	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22
Reagila®, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337230	189,80	204,98	217,29	236,22	236,22	bezpłatny do limitu	0,00	236,22

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Tab. 4. [REDAKTOR] w wariantach z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	[REDAKTOR]
Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337056	[REDAKTOR]
Reagila®, kaps. twarde, 3 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337155	[REDAKTOR]
Reagila®, kaps. twarde, 4,5 mg, 28 szt., kod GTIN 05909991337230	[REDAKTOR]

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz: ██████████ Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.) nie pozwalają na wykazanie przewag wnioskowanej technologii nad poszczególnymi komparatorami i odwrotnie.

Ze względu na brak dowodów wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa preparatu Reagila® w porównaniu do aktualnie refundowanych w Polsce doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji, stosowanych w leczeniu schizofrenii, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic

w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023), analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016; wersja 3.0) „analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).”

W związku z powyższym, niniejszą analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Dodatkowo, ze względu na współpłacenie w przypadku większości komparatorów, analizę wykonano również z perspektywy pacjenta.

6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia.

7 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania preparatu Reagila® oraz poszczególnych komparatorów w analizowanej populacji chorych, zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, w związku z tym, że wyniki Analizy klinicznej (patrz: AKL Reagila) wskazują na porównywalną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania kariprazyny i komparatorów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo*, w związku z brakiem wykazanych przewag dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków w przeprowadzonej analizie klinicznej.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365.

8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skrośzyt kalkulacyjny Excel wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnych) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

8.1 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Spodziewany jest niewielki porównywalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach niemedycznych i pośrednich będą pomijalnie małe.

Wszystkie koszty są podawane w PLN, uwzględniają obowiązujące od 1 kwietnia 2024 r. obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), określające warunki refundacji leków w Polsce oraz najnowsze dane sprzedażowe NFZ za okres listopad 2023 - marzec 2024 (Raport refundacyjny), obejmujący najnowsze dane, zwłaszcza ceny uwzględniające marże hurtowe i detaliczne naliczane zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej, która weszła w życie 1 listopada 2023 r.

W obliczeniach przyjęto, że rok trwa 365 dni.

8.1.1 Koszty leków

W niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

8.1.1.1 Dawkowanie

W niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów 1 dnia terapii, dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined daily dose*) według WHO (WHO 2024).

Uwzględniając fakt, że dawkowanie poszczególnych leków jest zmienne i dobierane indywidualnie do potrzeb chorego, a zakres dawkowania leków zgodny z ChPL często bardzo szeroki, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (SA 2) przeanalizowano wariant, zgodnie

z którym chorzy przyjmują 1 tabletkę danego leku dziennie². Opisane podejście zastosowano w raporcie dla Rxulti z 2023 r. i spotkało się ono z akceptacją ze strony AOTMiT (AWA Rxulti).

8.1.1.2 Koszt substancji czynnych

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) produktu leczniczego Reagila® (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.) jest jednakowa dla wszystkich opakowań, a także zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ i wynosi 189,80 PLN/opak. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej) będzie wynosić 236,22 PLN. Zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

W oszacowaniach przyjęto średni koszt poszczególnych substancji czynnych ważony udziałem w rynku poszczególnych opakowań, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie listopad 2023 - marzec 2024, uwzględnionych w raporcie refundacyjnym, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD (BC) bądź tabletek (SA 2).

W analizie podstawowej uwzględniono koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ. W ramach analizy wrażliwości rozważono wariant uwzględniający koszty poszczególnych substancji czynnych na podstawie raportu refundacyjnego za okres listopad 2023 - marzec 2024 (SA 1).

W tabelach poniżej przedstawiono koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami, w zależności od perspektywy i scenariusza.

Tab. 5. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza podstawowa (BC).

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
kariprazyna - z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	0,00
kariprazyna - bez RSS	8,71	8,71	0,00
amisulpryd	3,70	3,86	0,16
arypiprazol	3,43	3,62	0,19
brekspiprazol	17,46	17,46	0,00
klozapina	1,26	1,77	0,51
kwetiapina	8,38	8,38	0,00
lurazydon	3,07	3,22	0,15
olanzapina	2,52	3,47	0,94
risperydol	1,53	2,11	0,58

² W przypadku kwetiapiny, sulpirydu i zyprazydonu przyjęto 2 tabletki dziennie, gdyż zgodnie z ChPL (ChPL Ketrel, ChPL Sulpiryd Teva, ChPL Zypsila) leki te należy przyjmować w dwóch dawkach podzielonych, natomiast w przypadku roztworów doustnych przyjęto DDD.

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
sertyndol	12,72	12,92	0,20
sulpiryd	1,26	2,70	1,43
zyprazydon	3,72	3,82	0,11

Tab. 6. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza wrażliwości (SA 1).

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
kariprazyna - z RSS	■	■	0,00
kariprazyna - bez RSS	8,71	8,71	0,00
amisulpryd	3,71	3,86	0,15
arypiprazol	3,44	3,62	0,18
brekspiprazol	17,46	17,46	0,00
klozapina	1,30	1,77	0,48
kwetiapina	8,38	8,38	0,00
lurazydon	3,01	3,22	0,21
olanzapina	2,96	3,47	0,50
rysperydon	1,64	2,11	0,47
sertyndol	12,68	12,92	0,25
sulpiryd	1,68	2,70	1,02
zyprazydon	3,72	3,82	0,10

Tab. 7. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza wrażliwości (SA 2).

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
kariprazyna - z RSS	■	■	0,00
kariprazyna - bez RSS	8,44	8,44	0,00
amisulpryd	2,59	2,70	0,11
arypiprazol	3,61	3,81	0,20
brekspiprazol	11,18	11,18	0,00
klozapina	0,33	0,46	0,13
kwetiapina	8,24	8,24	0,00
lurazydon	3,11	3,27	0,16
olanzapina	1,00	1,38	0,37
rysperydon	0,65	0,90	0,25
sertyndol	6,94	7,05	0,11
sulpiryd	0,24	0,50	0,27
zyprazydon	7,43	7,65	0,21

8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

8.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych wejściowych.

W analizie wrażliwości (scenariusz SA 1) koszty komparatorów oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego za okres listopad 2023 - marzec 2024 (wartość refundacji/liczba sprzedanych DDD), który uwzględnia darmowe opakowania komparatorów wydawane np. dzieciom i seniorom (katalog D1 i D2).

W scenariuszu SA 2 analizie wrażliwości przedstawiono oszacowania przy uwzględnieniu dawkowania leków na poziomie 1 tabletki na dzień².

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.1.2.

Tab. 8. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Koszt komparatora	Obwieszczenie MZ - średnia ważona liczbą sprzedanych DDD	Raport refundacyjny - średnia ważona liczbą sprzedanych DDD	Uwzględniono rzeczywiste koszty, jakie ponosi NFZ i pacjent, które są odpowiednio wyższe i niższe (koszt z perspektywy wspólnej pozostaje bez zmian) w porównaniu do cen z obwieszczenia, ze względu na bezpłatne wydawanie wybranych opakowań dzieciom i seniorom. Koszt preparatu Reagila® w tym wariantcie pozostaje bez zmian - lek wydawany chorym bezpłatnie.
SA 2	Dawkowanie	Zgodnie z DDD	1 tabletki ² /dzień	Z uwagi na szeroki zakres dopuszczalnego dawkowania poszczególnych leków, w analizie wrażliwości przyjęto zasadę traktowania pojedynczej tabletki w każdym z opakowań jako dawki dziennej leku odpowiedniej dla pacjenta ² (AWA Rxulti)

8.4 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz.9.1.3.

8.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w np. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 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 (Rozporządzenie MZ 2023).

W ramach niniejszej analizy założono porównywalną skuteczność preparatu Reagila® oraz poszczególnych komparatorów tj. obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnych leków przeciwpsychotycznych II generacji, stąd wartość przyjętego do obliczeń wyniku zdrowotnego i oszacowanego współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma żadnego

wplywu na analizę, w związku z czym przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych, ale nie poddawano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazę MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.04.2024 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla bazy danych MEDLINE (PubMed). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji dorosłych chorych ze schizofrenią w populacji jak najbardziej zbliżonej populacji polskiej (wykluczano badania przeprowadzone w populacjach chorych pochodzenia afrykańskiego i azjatyckiego);
- użyteczności zmierzono bezpośrednio za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQol-5D),
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Diagram wg PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności w schizofrenii oraz listę publikacji włączonych przedstawiono w Aneksie 12.2.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 30 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 18 kwietnia 2024 r. zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (Aceituno 2020), uwzględniający wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii. Włączono go do niniejszej analizy. Z uwagi na to, że włączony przegląd systematyczny obejmował badania pierwotne, dotyczące użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii, opublikowane do stycznia 2019 r., dalej poszukiwano badań pierwotnych opublikowanych po dacie przeprowadzenia wspomnianego przeglądu systematycznego (tj. styczeń 2019). Do niniejszego raportu włączono 13 opublikowanych badań pierwotnych oraz 1 opracowanie wtórne spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Spis publikacji włączonych i wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono w rozdz. 12.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dorosłych chorych ze schizofrenią przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 9. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - schizofrenia. Badania pierwotne.

	Arraras 2019	Arraras 2019 a	Chan 2022	Dhanda 2019	Domenech 2018
Źródło/metoda pomiaru	EUROQOL-5D-5L	EUROQOL-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D-5L	EQ-5D
Użyteczność	0,79	0,84/0,74&	0,75	0,85	0,69/0,74*
Populacja	Chorzy ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi	Chorzy w wieku >18 r.ż. ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi	Chorzy w wieku 18-44 lat ze schizofrenią	Chorzy ze schizofrenią	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią
	Domenech 2019	Franklin 2019	Helter 2022	Kadakia 2022	Kadakia 2022 a
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D-5L	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność	0,72	0,69	0,545	0,81/0,79/0,65**	0,82/0,73^
Populacja	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią	Dorośli chorzy ze schizofrenią	Chorzy w wieku 18-65 lat ze schizofrenią	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią
	Khandker 2022	Petrovic 2024	Rashdan 2020		
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L		
Użyteczność	0,8	0,824	0,64		
Populacja	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią	Chorzy ≥18 r.ż. ze schizofrenią	Chorzy ze schizofrenią		

* Kobiety/mężczyźni; ** odpowiednio dla schizofrenii łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej zgodnie z opinią lekarza; ^ odpowiednio u chorych z brakiem/łagodnymi oraz umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami kognitywnymi;& wartość dla schizofrenii/wartość dla zaburzeń schizoafektywnych.

Tab. 10. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - schizofrenia. Badanie wtórne Aceituno 2020.

	van de Willge 2005	Davies 2007	Konig 2007	Stant 2007	Briggs 2008	Alonso 2009	McCrone 2009	Searni 2010	Miller 2014	Heslin 2017	Holt 2018	Meta-analiza
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D											
Użyteczność	0,62	0,67	0,73	0,84	0,86	0,57	0,68	0,71	0,73	0,79	0,79	0,73

Mając na uwadze dużą liczbę publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, do dalszych obliczeń, jako najbardziej wiarygodną, postanowiono przyjąć wartość użyteczności w schizofrenii oszacowaną w metaanalizie Aceituno 2020 równą 0,73.

8.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej Analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy kariprazyną oraz komparatorami (AKL Reagila);
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta;
- przyjęto horyzont czasowy równy 12 miesięcy (365 dni), w związku z czym nie dyskutowano wyników ani efektów zdrowotnych;
- w analizie uwzględniono wyłącznie koszty zakupu leków zakładając, że pozostałe koszty są porównywalne;
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym;
- wnioskowana cena zbytu netto kariprazyny (Reagila®, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.) jest jednakowa dla wszystkich opakowań, a także zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ i wynosi 189,80 PLN/opak.;
- uwzględniono instrument dzielenia ryzyka w postaci [REDAKOWANE]
- koszty dziennych terapii w scenariuszu podstawowym oszacowano z uwzględnieniem zdefiniowanych dawek dobowych (DDD), a w ramach analizy wrażliwości SA 2 - z uwzględnieniem dawkowania na poziomie 1 tabletki² danego preparatu na dzień;
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków ważonych udziałem w rynku, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w okresie listopad 2023 - marzec 2024 opublikowanych w ramach odpowiednich raportów refundacyjnych, przeliczonych na liczbę sprzedanych DDD, bądź w przypadku analizy wrażliwości SA 2 - tabletek;
- koszty komparatorów przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych NFZ; w analizie wrażliwości testowano koszty komparatorów w oparciu o wartość refundacji i liczbę sprzedanych DDD wg danych pochodzących z odpowiednich raportów refundacyjnych za okres listopad 2023 - marzec 2024.

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Założenie
Liczba dni w roku	365	Założenie
Wyniki zdrowotne	0,73	rozd. 8.5

Tab. 12. Koszt dziennej terapii lekami będących przedmiotem niniejszej analizy w wariacie podstawowym.

Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa pacjenta
kariprazyna - z RSS	■	■	0,00
kariprazyna - bez RSS	8,71	8,71	0,00
amisulpryd	3,70	3,86	0,16
arypiprazol	3,43	3,62	0,19
brekspiprazol	17,46	17,46	0,00
klozapina	1,26	1,77	0,51
kwetiapina	8,39	8,39	0,00
lurazydon	3,07	3,22	0,15
olanzapina	2,52	3,47	0,94
rysperydon	1,53	2,11	0,58
sertyndol	12,72	12,92	0,20
sulpiryd	1,26	2,70	1,44
zyprazydon	3,72	3,82	0,11

8.7 Walidacja

8.7.1 Walidacja wewnętrzna

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

8.7.2 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla kariprazyny.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub kosztów-konsekwencji dla kariprazyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu schizofrenii,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak przedstawienia kosztów i efektów stosowania kariprazyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu schizofrenii,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Ponadto, z przeglądu wykluczono badania z udziałem dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, ponieważ kariprazyna jest już refundowana w tym wskazaniu.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Do 25 kwietnia 2024 r. zidentyfikowano i włączono 4 publikacje: 3 badania pierwotne oraz 1 opracowanie wtórne, które spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu. Włączone badania zostały opisane w następujących rozdziałach.

8.7.2.1 Aigbogun 2018

Celem analizy Aigbogun 2018 było porównanie kosztów leczenia schizofrenii u wyjściowo stabilnych dorosłych pacjentów kariprazyną, brekspiprazolem oraz lurazydonem w Stanach Zjednoczonych. Oceniano zdolność do redukcji liczby nawrotów i hospitalizacji. Wykorzystano analizę efektywności kosztów, perspektywa nie jest jasna.

Wykorzystano model analizy decyzyjnej utworzony w Microsoft Excel i analizowano wyniki dla hipotetycznej kohorty dorosłych, stabilnych pacjentów (1000 osób) cierpiących na schizofrenię, którzy rozpoczynają leczenie KAR, BRE lub LUR. KAR i LUR zostały obrane za komparatory dla BRE, ponieważ są lekami przeciwpsychotycznymi niedawno zaaprobowanymi przez FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*), a także dostępne dla nich długoterminowe badania były zbliżone pod względem parametrów do badań z udziałem BRE. Model uwzględniał zakres dawek dla BRE 1 - 4 mg, dla KAR 1 - 6 mg i dla LUR 40 - 80 mg. Dane dotyczące efektywności pozyskane były z badań klinicznych długoterminowych, natomiast dane dotyczące skutków ubocznych z badań krótkoterminowych. Horyzont czasowy wynosił 1 rok. Włączono koszty: zakupu leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia związanego z nawrotami i monitorowaniem pacjentów. Raportowano koszty na 2016 r. w dolarach amerykańskich (USD). Efektywność kosztów obliczono dla pierwszorzędnego punktu końcowego (z uwzględnieniem uniknięcia nawrotu oraz hospitalizacji), a także drugorzędowego punktu końcowego - kosztu QALY. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Wyniki analizy efektywności kosztów dla pacjenta leczonego KAR, BRE i LUR w opracowaniu Aigbogun 2018.

Parametr	KAR	BRE	LUR
Całkowity roczny koszt na pacjenta (medyczne i farmaceutyczne), USD	22 283	20 510	25 510
Nawroty	0,410	0,363	0,600
Uniknięte nawroty	0,590	0,637	0,400
Hospitalizacje	0,317	0,281	0,464
Uniknięte hospitalizacje	0,683	0,719	0,536
QALY	0,683	0,707	0,623
ICER/uniknięty nawrót	Zdominowany przez BRE, dominujący nad LUR	Dominujący (nad KAR i LUR)	Zdominowany (przez BRE i KAR)
ICER/unikniętą hospitalizację	Zdominowany przez BRE, dominujący nad LUR	Dominujący (nad KAR i LUR)	Zdominowany (przez BRE i KAR)
ICER/QALY	Zdominowany przez BRE, dominujący nad LUR	Dominujący (nad KAR i LUR)	Zdominowany (przez BRE i KAR)

BRE – brekspiprazol, ICER – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, KAR – kariprazyna, LUR – lurazydon, QALY – zyskane lata życia z poprawką na jakość życia, USD – dolar amerykański.

Analiza wskazywała na wyższość brekspiprazolu nad kariprazyną i lurazydonem pod względem każdego z badanych czynników, jednakże różnica pomiędzy brekspiprazolem a kariprazyną była niewielka w porównaniu z różnicą pomiędzy brekspiprazolem a lurazydonem, który uzyskał najmniej korzystne wyniki.

8.7.2.2 Jeun 2024

Publikacja Jeun 2024 to przegląd systematyczny, mający na celu przegląd istniejących dowodów, dotyczących m.in. ekonomicznych skutków stosowania doustnych leków przeciwpsychotycznych takich jak: brekspiprazol, kariprazyna, asenapina, iloperidon, lumateperon, lurazydon, olanzapina/samidofan, paliperydon i kwetiapina.

Spśród 25 artykułów włączonych do przeglądu systematycznego Jeun 2024, jeden spełniał kryteria włączenia do niniejszego raportu i został opisany w rozdz. 8.7.2.1 - analiza Aigbogun 2018. Wyniki wspomnianej analizy, uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego były spójne z tymi zaprezentowanymi w dedykowanej publikacji i odpowiadały wynikom zaprezentowanym w Tab. 13.

8.7.2.3 Kearns 2021

Celem analizy była ocena kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała, powiązanych ze stosowaniem wybranych leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii i schorzeniach pokrewnych. Brano pod uwagę kraje europejskie: Włochy, Węgry, Francję, Słowenię, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię, perspektywa nie jest określona. Uwzględniono 10 leków przeciwpsychotycznych,

w tym uwzględnione w tej analizie: aripiprazol, brekspiprazol, kariprazynę, lurazydon, olanzapinę, kwetiapinę, rysperdon i zyprazydon.

Uwzględniono koszty leków, koszty związane z nawrotami, przerwaniem leczenia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego i przyrostu masy ciała. W Microsoft Excel opracowano model Markowa i modelowano dwie populacje dorosłych cierpiących na schizofrenię: rozpoczynających leczenie w fazie ostrej lub podtrzymującej. Zastosowano horyzont dożywności. W Tab. 14 przedstawiono zestawienie kosztów leczenia pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie ostrej, a w EUR – euro; GBP – funt brytyjski; HUF – forint węgierski; SEK – korona szwedzka.

Tab. 15 kosztów leczenia pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie podtrzymującej.

Tab. 14. Dożywności koszty pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie ostrej w opracowaniu Kearns 2021.

	Francja (EUR)	Węgry (HUF)	Włochy (EUR)	Słowenia (EUR)	Hiszpania (EUR)	Szwecja (SEK)	Wielka Brytania (GBP)
Aripiprazol	82 391	5 863 345	54 843	29 665	76 136	1 076 633	58 924
Brekspiprazol	85 697	6 221 213	59 545	27 919	75 073	1 071 224	61 399
Kariprazyna	89 945	6 760 236	61 538	30 429	77 669	1 130 224	66 047
Lurazydon	60 504	4 020 850	39 828	24 459	67 028	926 893	42 262
Olanzapina	108 267	8 424 887	78 386	32 193	85 071	1 248 390	77 727
Kwetiapina	88 911	6 385 937	61 545	29 710	78 557	1 105 502	62 458
Rysperydon	84 163	5 862 550	58 202	27 919	75 304	1 070 426	59 264
Zyprazydon	67 714	4 695 375	46 217	24 526	69 351	931 621	48 135

EUR – euro; GBP – funt brytyjski; HUF – forint węgierski; SEK – korona szwedzka.

Tab. 15. Dożywności koszty pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie podtrzymującej w opracowaniu Kearns 2021.

	Francja (EUR)	Węgry (HUF)	Włochy (EUR)	Słowenia (EUR)	Hiszpania (EUR)	Szwecja (SEK)	Wielka Brytania (GBP)
Aripiprazol	82 795	5 839 141	55 156	30 158	76 456	1 083 370	59 733
Brekspiprazol	90 730	6 652 409	63 910	28 876	77 331	1 107 355	65 858
Kariprazyna	83 487	6 011 674	56 611	29 589	76 035	1 079 753	60 670
Lurazydon	71 960	5 109 301	49 590	26 055	71 306	989 858	52 063
Olanzapina	94 090	6 871 632	67 536	28 501	77 635	1 127 000	67 802
Kwetiapina	85 504	6 059 230	59 188	28 602	76 000	1 075 033	61 189
Rysperydon	84 367	5 928 102	58 504	28 198	75 427	1 070 048	60 289
Zyprazydon	69 950	4 909 048	48 538	24 932	70 486	935 980	50 061

EUR – euro; GBP – funt brytyjski; HUF – forint węgierski; SEK – korona szwedzka.

Najniższe koszty w przypadku rozpoczęcia leczenia w fazie ostrej w każdym państwie otrzymano dla LUR. W przypadku rozpoczęcia leczenia w fazie podtrzymującej, najmniej kosztowne w każdym kraju okazało się stosowanie zyprazydonu. Koszty związane ze stosowaniem OLA były najwyższe w obu trybach leczenia w każdym z państw (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia w fazie podtrzymującej w Słowenii, gdzie najwyższe koszty wiązały się ze stosowaniem arypiprazolu). Dla pozostałych leków pozycje były zmienne w zależności od kraju i trybu leczenia, przy czym kariprazyna plasowała się zazwyczaj nieco poniżej średniej rankingu w przypadku leczenia podjętego w fazie ostrej i w połowie rankingu w przypadku leczenia podjętego w fazie podtrzymującej.

8.7.2.4 CADTH 2022

W opracowaniu CADTH 2022 porównano roczne koszty kariprazyny i komparatorów w Kanadzie, jednak w kosztach tych nie uwzględniono zawartych umów podziału ryzyka, przez co przedstawione w poniższej tabeli kwoty mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów ze schizofrenią.

Tab. 16. Roczne koszty kariprazyny i komparatorów w Kanadzie (CADTH 2022).

Lek	Roczny koszt, CAD	Różnica vs kariprazyna, CAD
Kariprazyna	1789	-
Arypiprazol	393 do 463	-1396 (-78%) do -1325 (-74%)
Brekspiprazol	1278	-511 (-29%)
Lurazydon	1789 do 3577	0 (0%) do 1789 (100%)
Olanzapina	129 do 517	-1659 (-93%) do -1271 (-71%)
Kwetiapina	141 do 282	-1648 (-92%) do -1507 (-84%)
Rysperydon	349 do 524	-1439 (-80%) do -1264 (-71%)
Zyprazydon	1152	-635 (-35%)

CAD - dolar kanadyjski.

8.7.3 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami analizy, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.

9 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W kolejnych rozdziałach przedstawiono koszty stosowania preparatu Reagila® w wariantach z RSS (rozdz. 9.1) i bez RSS (rozdz. 9.2) w porównaniu z poszczególnymi komparatorami.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.3) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.4).

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie w przypadku większości komparatorów.

9.1 Wariant z RSS

9.1.1 Analiza podstawowa

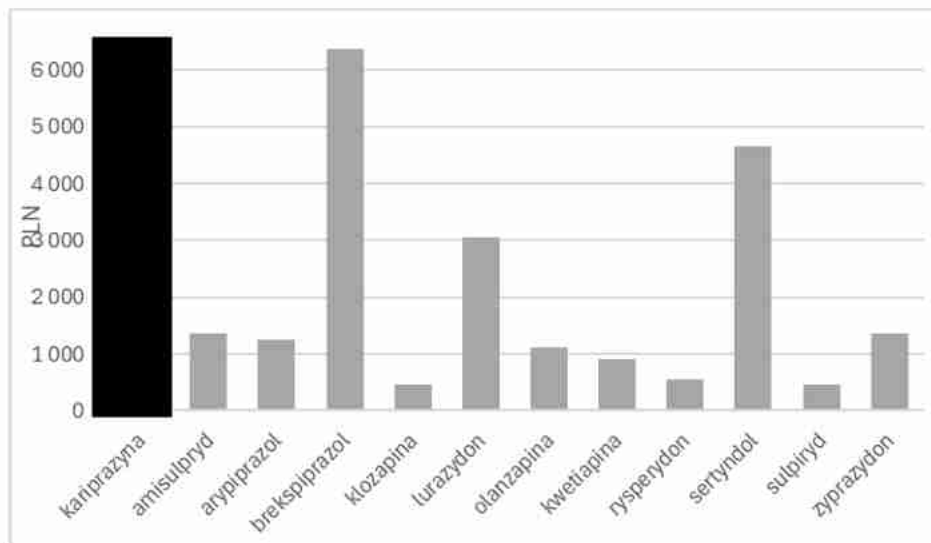
W analizie podstawowej z RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila® w przypadku przyjmowania dobowej dawki równej wartości DDD, czyli 3 mg, wyniesie [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta i będzie [REDACTED]

Koszty stosowania leku Reagila®, brekspiprazolu i lurazydonu z perspektywy chorego wynoszą 0 PLN, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów pacjent ponosi częściowo koszt zakupu leków.

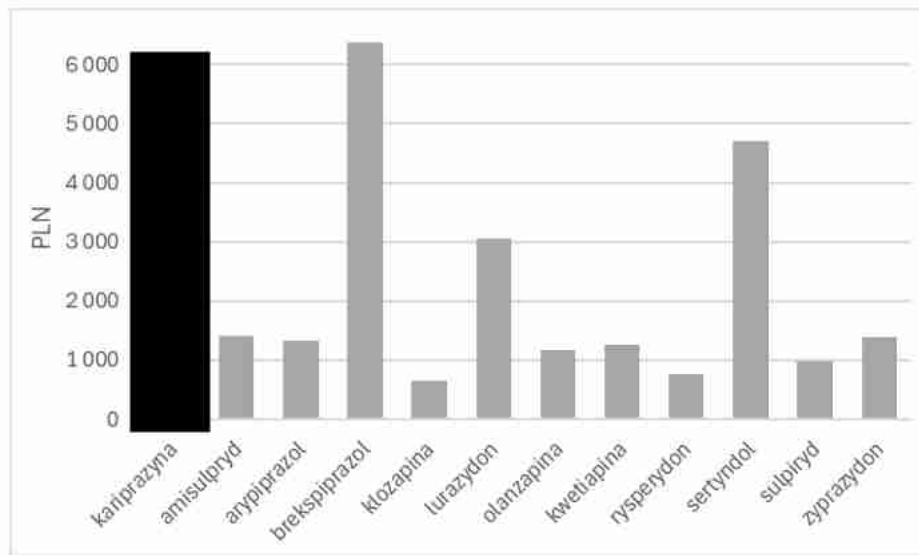
Tab. 17. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
kariprazyna	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	0,00	-
amisulpryd	1 350,94	[REDACTED]	1 409,13	[REDACTED]	58,19	-58,19
arypiprazol	1 252,00	[REDACTED]	1 320,77	[REDACTED]	68,78	-68,78
brekspiprazol	6 373,24	[REDACTED]	6 373,24	[REDACTED]	0,00	0,00
klozapina	461,43	[REDACTED]	647,55	[REDACTED]	186,11	-186,11
lurazydon	3 057,35	[REDACTED]	3 057,35	[REDACTED]	0,00	0,00
olanzapina	1 119,88	[REDACTED]	1 176,11	[REDACTED]	56,23	-56,23
kwetiapina	920,63	[REDACTED]	1 264,88	[REDACTED]	344,25	-344,25
rysperydon	559,79	[REDACTED]	769,92	[REDACTED]	210,13	-210,13
sertyndol	4 643,73	[REDACTED]	4 717,58	[REDACTED]	73,85	-73,85
sulpiryd	461,71	[REDACTED]	984,82	[REDACTED]	523,10	-523,10
zyprazydon	1 356,50	[REDACTED]	1 395,41	[REDACTED]	38,91	-38,91

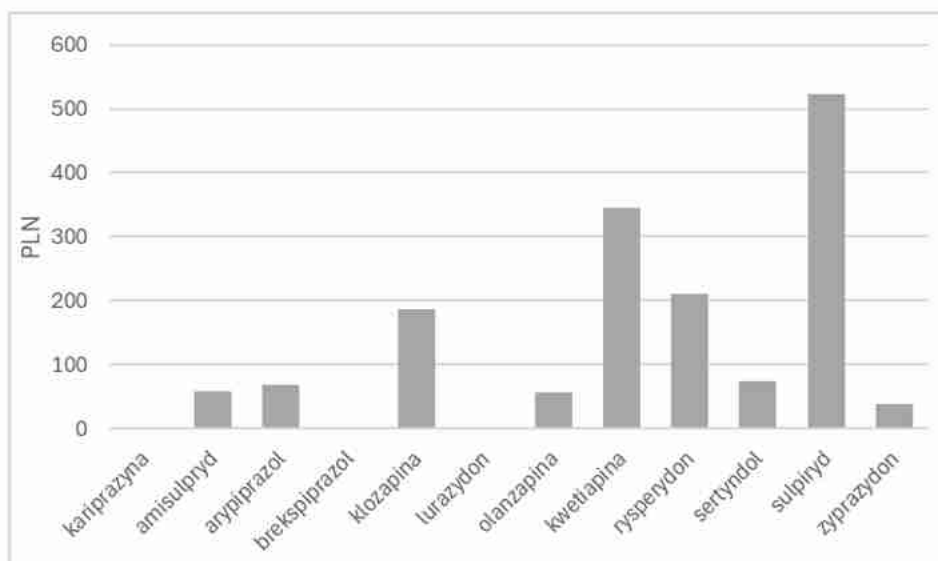
Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa z RSS.



Ryc. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa z RSS.



Ryc. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa z RSS.



9.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

W scenariuszu SA 1 średni roczny koszt leku Reagila® wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej, tj. [REDACTED]

zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Uwzględnienie rzeczywistych kosztów zakupu komparatorów zgodnie z wartością refundacji wg raportu refundacyjnego spowodowało wzrost kosztów większości komparatorów z perspektywy NFZ, a także spadek kosztów większości komparatorów z perspektywy chorego, natomiast koszty z perspektywy wspólnej pozostały bez zmian. Spowodowało to zmniejszenie różnicy pomiędzy kosztem kariprazyny i komparatorów w porównaniu do analizy podstawowej z perspektywy NFZ (z wyjątkiem olanzapiny) i chorego (z wyjątkiem olanzapiny i sertyndolu). Nie obserwowano zmian w przypadku porównania kariprazyny z brekspiprazolem, ponieważ nie ma jeszcze danych sprzedażowych dla brekspiprazolu.

W scenariuszu SA 2 średni roczny koszt leku Reagila® jest niższy w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi [REDACTED]

[REDACTED] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Zastosowanie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ przyczyniło się do znacznych zmian w różnicy kosztów pomiędzy kariprazyną a komparatorami w porównaniu do analizy podstawowej, niemniej wnioskowanie na temat opłacalności kariprazyny w porównaniu do komparatorów jest podobne.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa chorego				
	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %	
SA 1													
kariprazyna		-	-	-		-	-	-	0,00	-	-	-	
amisulpryd	1354,84			-1,1%	1409,13			0,00	0,0%	54,29	-54,29	3,89	-6,7%
arypiprazol	1256,85			-1,1%	1320,77			0,00	0,0%	63,93	-63,93	4,85	-7,1%
brekspiprazol	6373,24			0,0%	6373,24			0,00	0,0%	0,00	0,00	0,00	0,0%
klozapina	473,09			-0,9%	647,55			0,00	0,0%	174,46	-174,46	11,66	-6,3%
lurazydon	3057,30			-0,003%	3057,35			0,00	0,0%	0,05	-0,05	-0,05	na
olanzapina	1099,46			3,5%	1176,11			0,00	0,0%	76,64	-76,64	-20,41	36,3%
kwetiapina	1080,93			-20,5%	1264,88			0,00	0,0%	183,94	-183,94	160,30	-46,6%
rysperydon	597,42			-3,3%	769,92			0,00	0,0%	172,51	-172,51	37,63	-17,9%
sertyndol	4628,13			-0,5%	4717,58			0,00	0,0%	89,45	-89,45	-15,60	21,1%
sulpiryd	611,44			-12,1%	984,82			0,00	0,0%	373,37	-373,37	149,73	-28,6%
zyprazydon	1359,13			-0,8%	1395,41			0,00	0,0%	36,28	-36,28	2,63	-6,8%
SA 2													
kariprazyna		-	-	-		-	-	-	0,00	-	-	-	
amisulpryd	944,65			99,8%	985,34			125,4%	40,69	-40,69	17,50	-30,1%	
arypiprazol	1318,64			-26,6%	1391,08			-32,4%	72,44	-72,44	-3,66	5,3%	
brekspiprazol	4078,88			-48,0%	4078,88			-48,0%	0,00	0,00	0,00	na	
klozapina	120,16			23,1%	168,62			40,2%	48,46	-48,46	137,65	-74,0%	
lurazydon	3008,12			0,3%	3008,12			0,3%	0,00	0,00	0,00	na	
olanzapina	1135,82			-11,9%	1192,85			-13,4%	57,03	-57,03	-0,80	1,4%	
kwetiapina	365,74			63,9%	502,49			161,3%	136,76	-136,76	207,49	-60,3%	
rysperydon	238,70			23,4%	328,31			41,5%	89,60	-89,60	120,53	-57,4%	
sertyndol	2532,04			-70,0%	2572,31			-69,4%	40,27	-40,27	33,58	-45,5%	
sulpiryd	85,92			25,9%	183,26			103,9%	97,34	-97,34	425,76	-81,4%	
zyprazydon	2712,99			-405,7%	2790,82			-469,4%	77,82	-77,82	-38,91	100,0%	

C - komparator; I - interwencja (Reagila®).

9.1.3 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości) z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatów Reagila®, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli. Nie przeprowadzono analizy progowej z perspektywy chorego, ponieważ bez względu na cenę leku Reagila® koszt dla pacjenta zawsze będzie wynosił 0 PLN.

W przypadku analizy podstawowej z perspektywy NFZ cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE]. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE]. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tab. 19. Wyniki analizy progowej z RSS (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ/wspólnej jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wyjściowej.

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC				
amisulpryd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
arypiprazol	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
brekspiprazol	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
klozapina	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
lurazydon	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
olanzapina	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
kwetiapina	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
rysperydon	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
sertyndol	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
sulpiryd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
zyprazydon	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
SA 1				
amisulpryd	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
arypiprazol	████	████	████	████
brekspiprazol	████	████	████	████
klozapina	████	████	████	████
lurazydon	████	████	████	████
olanzapina	████	████	████	████
kwetiapina	████	████	████	████
rysperydon	████	████	████	████
sertyndol	████	████	████	████
sulpiryd	████	████	████	████
zyprazydon	████	████	████	████
SA 2				
amisulprzyd	████	████	████	████
arypiprazol	████	████	████	████
brekspiprazol	████	████	████	████
klozapina	████	████	████	████
lurazydon	████	████	████	████
olanzapina	████	████	████	████
kwetiapina	████	████	████	████
rysperydon	████	████	████	████
sertyndol	████	████	████	████
sulpiryd	████	████	████	████
zyprazydon	████	████	████	████

9.1.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 9.1.1 i 9.1.2. Wyniki zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,73 (patrz rozdz. 8.5).

Wyniki analizy wyników zdrowotnych i kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach.

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariusza SA 1, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to klozapina - zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W przypadku scenariusza SA 2, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to sulpiryd z perspektywy NFZ i klozapina z perspektywy wspólnej.

Tab. 20. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
BC			
amisulprzyd	0,0005	0,001	0,013

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
arypiprazol	0,0006	0,202	0,011
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,411	0,004
lurazydon	0,0002	0,087	0,000
olanzapina	0,0007	0,227	0,013
kwetiapina	0,0008	0,211	0,002
rysperydon	0,0013	0,346	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,271	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 1			
amisulpryd	0,0005	0,001	0,013
arypiprazol	0,0006	0,202	0,011
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0015	0,411	0,004
lurazydon	0,0002	0,087	15,725
olanzapina	0,0007	0,227	0,010
kwetiapina	0,0007	0,211	0,004
rysperydon	0,0012	0,346	0,004
sertyndol	0,0002	0,056	0,008
sulpiryd	0,0012	0,271	0,002
zyprazydon	0,0005	0,191	0,020
SA 2			
amisulpryd	0,0008	0,001	0,018
arypiprazol	0,0006	0,192	0,010
brekspiprazol	0,0002	0,065	0,000
klozapina	0,0061	1,580	0,015
lurazydon	0,0002	0,089	0,000
olanzapina	0,0006	0,223	0,013
kwetiapina	0,0020	0,530	0,005
rysperydon	0,0031	0,812	0,008
sertyndol	0,0003	0,104	0,018
sulpiryd	0,0085	1,454	0,007
zyprazydon	0,0003	0,095	0,009

Z perspektywy NFZ urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt klozapiny nie może być wyższa niż:

Z perspektywy NFZ urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt sulpirydu w scenariuszu SA 2 nie może być wyższa niż [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt klozapiny wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 21. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej z RSS.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC				
klozapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1				
klozapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2				
klozapina	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
sulpiryd	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-

9.2Wariant bez RSS

9.2.1 Analiza podstawowa

W analizie podstawowej bez RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila® w przypadku przyjmowania dobowej dawki równej wartości DDD, czyli 3 mg, wyniesie 3 179,75 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta i będzie niższy od stosowania brekspirazolu i sertyndolu oraz wyższy od stosowania pozostałych komparatorów.

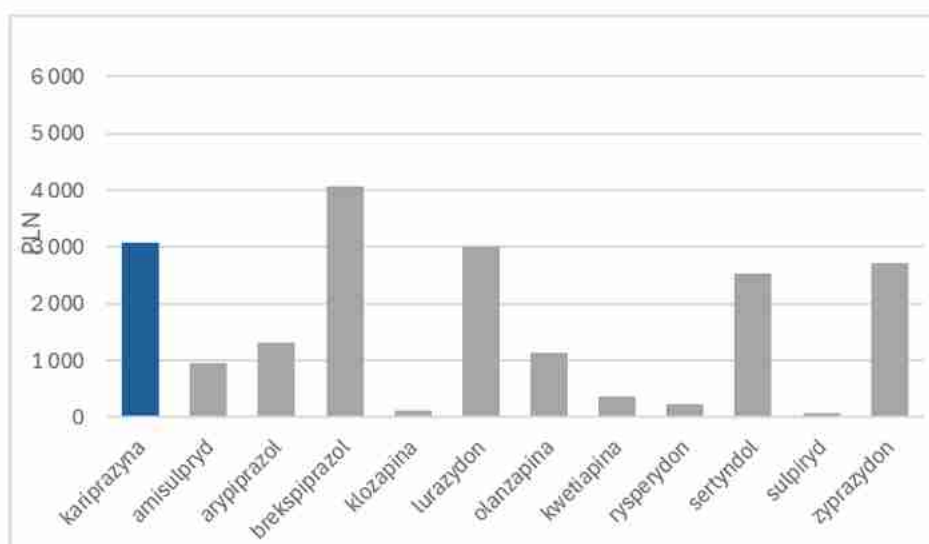
Koszty stosowania leku Reagila®, brekspirazolu i lurazydonu z perspektywy chorego wynoszą 0 PLN, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów pacjent ponosi częściowo koszt zakupu leków.

Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej bez RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).

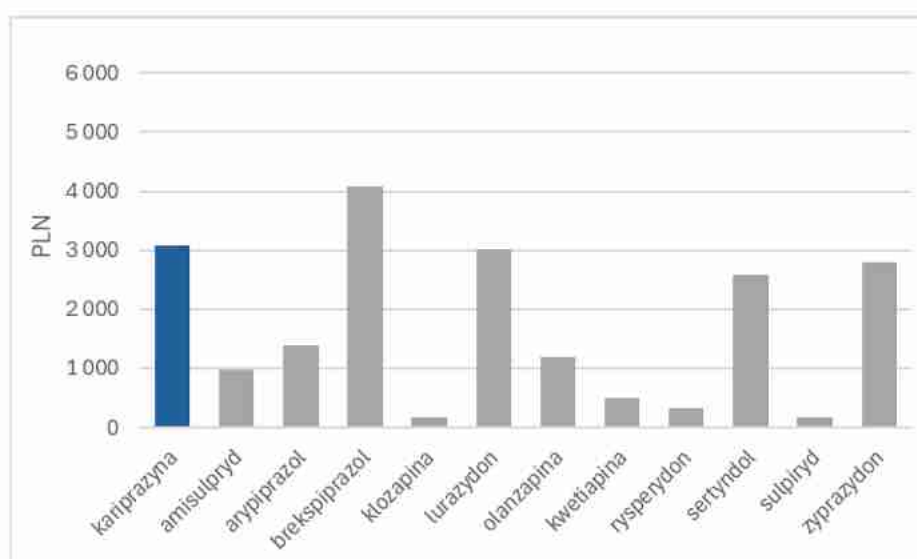
Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
kariprazyna	3 179,75	-	3 179,75	-	0,00	-
amisulpryd	1 350,94	1 828,81	1 409,13	1 770,62	58,19	-58,19
arypiprazol	1 252,00	1 927,75	1 320,77	1 858,98	68,78	-68,78
brekspirazol	6 373,24	-3 193,49	6 373,24	-3 193,49	0,00	0,00
klozapina	461,43	2 718,32	647,55	2 532,20	186,11	-186,11

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
lurazydon	3057,35	122,40	3057,35	122,40	0,00	0,00
olanzapina	1119,88	2059,87	1176,11	2003,64	56,23	-56,23
kwetiapina	920,63	2259,12	1264,88	1914,87	344,25	-344,25
risperydon	559,79	2619,96	769,92	2409,83	210,13	-210,13
sertyndol	4643,73	-1463,98	4717,58	-1537,83	73,85	-73,85
sulpiryd	461,71	2718,04	984,82	2194,94	523,10	-523,10
zyprazydon	1356,50	1823,25	1395,41	1784,34	38,91	-38,91

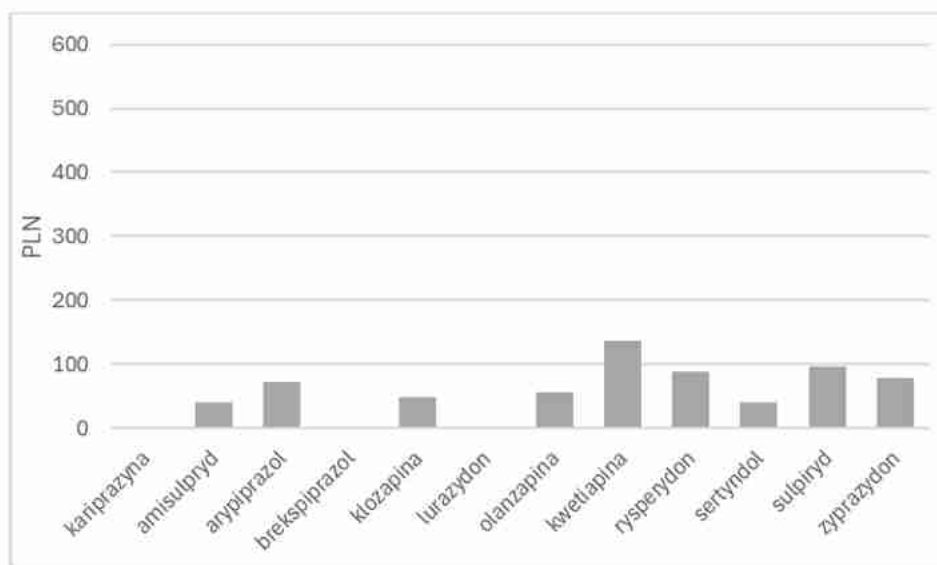
Ryc. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa bez RSS.



Ryc. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa bez RSS.



Ryc. 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa bez RSS.



9.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów w poszczególnych wariantach analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

W scenariuszu SA 1 średni roczny koszt leku Reagila® wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej, tj. 3179,75 PLN i jest niższy od kosztów stosowania brekspiprazolu i sertyndolu oraz wyższy od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Uwzględnienie rzeczywistych kosztów zakupu komparatorów zgodnie z wartością refundacji wg raportu refundacyjnego spowodowało wzrost kosztów większości komparatorów z perspektywy NFZ, a także spadek kosztów większości komparatorów z perspektywy chorego, natomiast koszty z perspektywy wspólnej pozostały bez zmian. Spowodowało to zmniejszenie różnicy pomiędzy kosztem kariprazyny i komparatorów w porównaniu do analizy podstawowej z perspektywy NFZ (z wyjątkiem lurasydronu i olanzapiny) i chorego (z wyjątkiem olanzapiny). Nie obserwowano zmian w przypadku porównania kariprazyny z brekspiprazolem, ponieważ nie ma jeszcze danych sprzedażowych dla brekspiprazolu.

W scenariuszu SA 2 średni roczny koszt leku Reagila® jest niższy w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi 3079,30 PLN - jest niższy od brekspiprazolu oraz wyższy od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Zastosowanie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ przyczyniło się do znacznych zmian w różnicy kosztów pomiędzy kariprazyną a komparatorami w porównaniu do analizy podstawowej, niemniej wnioskowanie na temat opłacalności kariprazyny w porównaniu do komparatorów jest podobne.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 23. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna				Perspektywa chorego			
	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %	Koszty, PLN	Różnica I-C, PLN	Różnica vs BC, PLN	Zmiana %
SA 1												
kariprazyna	3179,75	-	-	-	3179,75	-	-	-	0,00	-	-	-
amisulpryd	1354,84	1824,91	-3,89	-0,2%	1409,13	1770,62	0,00	0,0%	54,29	-54,29	3,89	-6,7%
arypiprazol	1256,85	1922,90	-4,85	-0,3%	1320,77	1858,98	0,00	0,0%	63,93	-63,93	4,85	-7,1%
brekspiprazol	6373,24	-3193,49	0,00	0,0%	6373,24	-3193,49	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,00	0,0%
klozapina	473,09	2706,66	-11,66	-0,4%	647,55	2532,20	0,00	0,0%	174,46	-174,46	11,66	-6,3%
lurazydon	3057,30	122,45	0,05	0,04%	3057,35	122,40	0,00	0,0%	0,05	-0,05	-0,05	na
olanzapina	1099,46	2080,29	20,41	1,0%	1176,11	2003,64	0,00	0,0%	76,64	-76,64	-20,41	36,3%
kwetiapina	1080,93	2098,82	-160,30	-7,1%	1264,88	1914,87	0,00	0,0%	183,94	-183,94	160,30	-46,6%
rysperydon	597,42	2582,33	-37,63	-1,4%	769,92	2409,83	0,00	0,0%	172,51	-172,51	37,63	-17,9%
sertyndol	4628,13	-1448,38	15,60	-1,1%	4717,58	-1537,83	0,00	0,0%	89,45	-89,45	-15,60	21,1%
sulpiryd	611,44	2568,31	-149,73	-5,5%	984,82	2194,94	0,00	0,0%	373,37	-373,37	149,73	-28,6%
zyprazydon	1359,13	1820,62	-2,63	-0,1%	1395,41	1784,34	0,00	0,0%	36,28	-36,28	2,63	-6,8%
SA 2												
kariprazyna	3079,30	-	-	-	3079,30	-	-	-	0,00	-	-	-
amisulpryd	944,65	2134,64	305,84	16,7%	985,34	2093,96	323,34	18,3%	40,69	-40,69	17,50	-30,1%
arypiprazol	1318,64	1760,66	-167,10	-8,7%	1391,08	1688,22	-170,76	-9,2%	72,44	-72,44	-3,66	5,3%
brekspiprazol	4078,88	-999,58	2193,91	-68,7%	4078,88	-999,58	2193,91	-68,7%	0,00	0,00	0,00	0,0%
klozapina	120,16	2959,14	240,82	8,9%	168,62	2910,68	378,47	14,9%	48,46	-48,46	137,65	-74,0%
lurazydon	3008,12	71,17	-51,23	-41,9%	3008,12	71,17	-51,23	-41,9%	0,00	0,00	0,00	0,0%
olanzapina	1135,82	1943,47	-116,40	-5,7%	1192,85	1886,45	-117,20	-5,8%	57,03	-57,03	-0,80	1,4%
kwetiapina	365,74	2713,56	454,44	20,1%	502,49	2576,80	661,93	34,6%	136,76	-136,76	207,49	-60,3%
rysperydon	238,70	2840,59	220,63	8,4%	328,31	2750,99	341,16	14,2%	89,60	-89,60	120,53	-57,4%
sertyndol	2532,04	547,25	2011,23	-137,4%	2572,31	506,99	2044,81	-133,0%	40,27	-40,27	33,58	-45,5%
sulpiryd	85,92	2993,38	275,34	10,1%	183,26	2896,04	701,11	31,9%	97,34	-97,34	425,76	-81,4%
zyprazydon	2712,99	366,30	-1456,95	-79,9%	2790,82	288,48	-1495,86	-83,8%	77,82	-77,82	-38,91	100,0%

C - komparator; I - interwencja (Reagila®).

9.2.3 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości) z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatów Reagila®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji i komparatora jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku analizy podstawowej z perspektywy NFZ cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie 23,49-391,49 PLN. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

- SA 1: 24,14 - 391,49 PLN;
- SA 2: 4,03 - 254,99 PLN.

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie 33,99 - 391,49 PLN. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

- SA 1: 33,99 - 391,49 PLN;
- SA 2: 8,14 - 254,99 PLN.

Tab. 24. Wyniki analizy progowej bez RSS (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ/wspólnej jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC				
amisulpryd	75,70	-60,1%	79,30	-58,2%
arypiprazol	69,60	-63,3%	73,84	-61,1%
brekspiprazol	391,49	106,3%	391,49	106,3%
klozapina	23,49	-87,6%	33,99	-82,1%
lurazydon	182,06	-4,1%	182,06	-4,1%
olanzapina	61,81	-67,4%	65,13	-65,7%
kwetiapina	50,05	-73,6%	70,40	-62,9%
rysperydon	29,04	-84,7%	41,17	-78,3%
sertyndol	282,25	48,7%	286,92	51,2%
sulpiryd	23,49	-87,6%	53,84	-71,6%
zyprazydon	76,05	-59,9%	78,45	-58,7%
SA 1				
amisulpryd	75,95	-60,0%	79,30	-58,2%
arypiprazol	69,89	-63,2%	73,84	-61,1%

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
brekspiprazol	391,49	106,3%	391,49	106,3%
kłozapina	24,14	-87,3%	33,99	-82,1%
lurazydon	182,06	-4,1%	182,06	-4,1%
olanzapina	60,60	-68,1%	65,13	-65,7%
kwetiapina	59,51	-68,6%	70,40	-62,9%
rysperydon	31,16	-83,6%	41,17	-78,3%
sertyndol	281,27	48,2%	286,92	51,2%
sulpiryd	31,96	-83,2%	53,84	-71,6%
zyprazydon	76,21	-59,8%	78,45	-58,7%
SA 2				
amisulpryd	53,29	-71,9%	55,76	-70,6%
arypiprazol	76,37	-59,8%	80,99	-57,3%
brekspiprazol	254,99	34,3%	254,99	34,3%
kłozapina	5,72	-97,0%	8,14	-95,7%
lurazydon	185,15	-2,4%	185,15	-2,4%
olanzapina	64,94	-65,8%	68,40	-64,0%
kwetiapina	18,76	-90,1%	26,73	-85,9%
rysperydon	11,84	-93,8%	16,64	-91,2%
sertyndol	154,10	-18,8%	156,73	-17,4%
sulpiryd	4,03	-97,9%	8,86	-95,3%
zyprazydon	165,90	-12,6%	170,99	-9,9%

9.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 9.2.1 i 9.2.2. Wyniki zdrowotne (użyteczność) przyjęto na poziomie 0,73 (patrz rozdz. 8.5).

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach.

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariusza SA 1, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to kłozapina - zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W przypadku scenariusza SA 2, lek o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych i kosztów spośród wszystkich analizowanych komparatorów to sulpiryd z perspektywy NFZ i kłozapina z perspektywy wspólnej.

Tab. 25. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
BC			
amisulpryd	0,0005	0,001	0,013
arypiprazol	0,0006	0,202	0,011

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,411	0,004
lurazydon	0,0002	0,087	0,000
olanzapina	0,0007	0,227	0,013
kwetiapina	0,0008	0,211	0,002
rysperydon	0,0013	0,346	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,271	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 1			
amisulpryd	0,0005	0,001	0,013
arypiprazol	0,0006	0,202	0,011
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0015	0,411	0,004
lurazydon	0,0002	0,087	15,725
olanzapina	0,0007	0,227	0,010
kwetiapina	0,0007	0,211	0,004
rysperydon	0,0012	0,346	0,004
sertyndol	0,0002	0,056	0,008
sulpiryd	0,0012	0,271	0,002
zyprazydon	0,0005	0,191	0,020
SA 2			
amisulpryd	0,0008	0,001	0,018
arypiprazol	0,0006	0,192	0,010
brekspiprazol	0,0002	0,065	0,000
klozapina	0,0061	1,580	0,015
lurazydon	0,0002	0,089	0,000
olanzapina	0,0006	0,223	0,013
kwetiapina	0,0020	0,530	0,005
rysperydon	0,0031	0,812	0,008
sertyndol	0,0003	0,104	0,018
sulpiryd	0,0085	1,454	0,007
zyprazydon	0,0003	0,095	0,009

Z perspektywy NFZ urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt klozapiny nie może być wyższa niż:

- 25,37 PLN w scenariuszu podstawowym (cena niższa o 87,6%);
- 26,07 PLN w scenariuszu SA 1 (cena niższa o 87,3%).

Z perspektywy NFZ urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt sulpirydu w scenariuszu SA 2 nie może być wyższa niż 4,35 (cena niższa o 97,9%).

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta urzędowa cena zbytu za opakowanie Reagila®, przy której koszt stosowania Reagila® nie jest wyższy niż koszt klozapiny wynosi:

- 36,71 PLN w scenariuszach BC i SA 1 (cena niższa o 82,1%);
- 8,79 PLN w scenariuszu SA 2 (cena niższa o 95,7%).

Tab. 26. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej bez RSS.

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
BC				
klozapina	25,37	-87,6%	36,71	-82,1%
SA 1				
klozapina	26,07	-87,3%	36,71	-82,1%
SA 2				
klozapina	nd	nd	8,79	-95,7%
sulpiryd	4,35	-97,9%	nd	nd

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów stosowania kariprazyny (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w porównaniu z wszystkimi obecnie refundowanymi w Polsce w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, tj. amisulprydem, aripiprazolem, brekspiprazolem, klozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i ziprazydonem.

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii kariprazyną (Reagila®) w porównaniu do terapii pozostałymi, refundowanymi, doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, wykonano analizę minimalizacji kosztów. Założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych oraz ocena wyłącznie kosztów obu terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta, ze względu na współpłacenie w przypadku większości komparatorów.

W niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, wydłużenie horyzontu czasowego analizy powoduje wyłącznie proporcjonalną zmianę wartości bezwzględnych dla kosztów i nie wpływa na wnioskowanie. Tym samym, wydłużenie horyzontu czasowego nie podnosi jakości analizy, a przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskutowano efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. kosztów nabycia leków, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich, gdyż ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Przyjęto założenie, zgodnie z którym wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem jest niewielki.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla kariprazyny o dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji w ramach refundacji aptecznej w ramach istniejącej grupy limitowej 178.13, Leki przeciwpsychotyczne - kariprazyna w katalogu A.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena producenta (cena zbytu netto) produktu leczniczego Reagila® (Reagila, kaps. twarde, 1,5 mg/3 mg/4,5 mg, 28 szt.) jest jednakowa dla wszystkich opakowań, a także zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ i wynosi 189,80 PLN/opak. W ramach RSS Wnioskodawca proponuje [REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W niniejszej analizie dawkowanie w scenariuszu podstawowym przyjęto zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD) według WHO (WHO 2024). Koszty poszczególnych komparatorów przyrównywano do średniego kosztu kariprazyny, ważonego liczbą sprzedanych w okresie listopad 2023 - marzec 2024, dobowych dawek kariprazyny.

Koszty komparatorów przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia MZ, ważne udziałem w rynku poszczególnych opakowań (w przeliczeniu na liczbę sprzedanych dawek dobowych) na podstawie danych pochodzących z raportu refundacyjnego za okres listopad 2023 - marzec 2024. W analizie wrażliwości testowano koszty ponoszone przez NFZ na podstawie wartości refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 1). W kolejnym wariacie analizie wrażliwości uwzględniono dawkowanie danego preparatu na poziomie 1 tabletki dziennie² (SA 2).

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnych, przyjęto efekt zdrowotny równy 0,73, tj. średnią pochodzącą z metaanalizy (Aceituno 2020), uwzględniającej 11 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u chorych ze schizofrenią.

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, roczne koszty stosowania preparatu Reagila® w scenariuszu podstawowym wynoszą [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Analizowany preparat nie będzie generował żadnych kosztów z perspektywy chorego.

W wariacie z RSS, koszty stosowania leku Reagila® z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są [REDAKTOWANE] niezależnie od przyjętego wariantu analizy. Dla scenariusza uwzględniającego dawkowanie preparatów na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA 2) koszty stosowania leku Reagila® są [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszty leczenia kariprazyną z perspektywy chorego są takie same w przypadku porównania z brekspiprazolem i lurazydonem lub niższe w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami.

Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka, w przypadku analizy podstawowej z perspektywy NFZ, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE] W przypadku analiz wrażliwości, w zależności od przyjętego wariantu wspomniana cena mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE] W przypadku analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE] Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie [REDAKTOWANE]

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy pamiętać, że proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, tym samym wyniki analiz bez uwzględnienia RSS przedstawiono informacyjnie, w celu spełnienia wymogów formalnych.

Wprowadzenie finansowania leku Reagila® w wariancie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka będzie się wiązało z [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej oraz z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W analizie podstawowej średni roczny koszt terapii Reagila® wyniesie [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej. Lek wydawany będzie chorym bezpłatnie, a zatem z punktu widzenia pacjenta stosowanie kariprazyny będzie wiązało się z oszczędnościami w porównaniu z wszystkimi komparatorami z wyjątkiem brekspiprazolu i lurazydonu, które również wydawane są bezpłatnie.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że dodane w ostatnich latach do listy refundacyjnej lurazydon i brekspiprazol, podobnie jak kariprazyna, charakteryzują się bardziej łagodnym od pozostałych komparatorów profilem skutków ubocznych oraz najbardziej zbliżonymi wynikami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie kariprazyny wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami w porównaniu do lurazydonu i brekspiprazolu zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, a więc stanowi to przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowo, w wyniku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla kariprazyny spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej. Bez wątpienia pozwoli to również na lepszą indywidualizację terapii u chorych ze schizofrenią. Pozytywna decyzja refundacyjna umożliwi pacjentom dostęp do leku, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały wykazane w badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych oraz docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią.

11 Wyniki i wnioski końcowe

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w wariancie z RSS.

Uwzględniając zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka, roczne koszty stosowania preparatu Reagila® w scenariuszu podstawowym wyniosą [REDACTED] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Analizowany preparat nie będzie generował żadnych kosztów z perspektywy chorego.

W wariancie z RSS, koszty stosowania leku Reagila® z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są [REDACTED] niezależnie od przyjętego wariantu analizy. Dla scenariusza uwzględniającego dawkowanie preparatów na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA 2) koszty stosowania leku Reagila® są [REDACTED]

[REDACTED] Koszty leczenia kariprazyną z perspektywy chorego są takie same w przypadku porównania z brekspirazolem i lurazydonem lub niższe w przypadku porównania z pozostałymi komparatorami.

Tab. 27. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa chorego	
	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok	Koszty, PLN/rok	Różnica, PLN/rok
kariprazyna	[REDACTED]	-	[REDACTED]	-	0,00	-
amisulpryd	1 350,94	[REDACTED]	1 409,13	[REDACTED]	58,19	-58,19
arypiprazol	1 252,00	[REDACTED]	1 320,77	[REDACTED]	68,78	-68,78
brekspirazol	6 373,24	[REDACTED]	6 373,24	[REDACTED]	0,00	0,00
kłozapina	461,43	[REDACTED]	647,55	[REDACTED]	186,11	-186,11
lurazydon	3 057,35	[REDACTED]	3 057,35	[REDACTED]	0,00	0,00
olanzapina	1 119,88	[REDACTED]	1 176,11	[REDACTED]	56,23	-56,23
kwetiapina	920,63	[REDACTED]	1 264,88	[REDACTED]	344,25	-344,25
rysperydon	559,79	[REDACTED]	769,92	[REDACTED]	210,13	-210,13
sertyndol	4 643,73	[REDACTED]	4 717,58	[REDACTED]	73,85	-73,85
sulpiryd	461,71	[REDACTED]	984,82	[REDACTED]	523,10	-523,10
zyprazydon	1 356,50	[REDACTED]	1 395,41	[REDACTED]	38,91	-38,91

Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka, w przypadku analizy podstawowej z perspektywy NFZ, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w zakresie [REDACTED]. W przypadku analiz wrażliwości, w zależności od przyjętego wariantu wspomniana cena mieściła się w zakresie [REDACTED]. W przypadku analizy podstawowej z perspektywy wspólnej, cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania leku a komparatorów jest równa zero mieściła się w

zakresie [REDAKTOWANO] Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie [REDAKTOWANO]

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że dodane w ostatnich latach do listy refundacyjnej lurazydon i brekspiprazol, podobnie jak kariprazyna, charakteryzują się bardziej łagodnym od pozostałych komparatorów profilem skutków ubocznych oraz najbardziej zbliżonymi wynikami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Stosowanie kariprazyny wiąże się z dodatkowymi oszczędnościami w porównaniu do lurazydonu i brekspiprazolu zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, a więc stanowi to przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowo, w wyniku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla kariprazyny spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej. Bez wątpienia pozwoli to również na lepszą indywidualizację terapii u chorych ze schizofrenią. Pozytywna decyzja refundacyjna umożliwi pacjentom dostęp do leku, którego skuteczność i bezpieczeństwo zostały wykazane w badaniach klinicznych i opracowaniach wtórnych oraz docenione przez ekspertów, którzy umieścili kariprazynę na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. (Wykaz TLK) we wskazaniu szerszym niż wnioskowane, obejmującym wszystkich dorosłych chorych ze schizofrenią.

12 Aneks

12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji konwergencji modelu poszukiwano analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności leczenia kariprazyną w leczeniu schizofrenii u dorosłych.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (Tab. 28-Tab. 31) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN search filters].

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę trafień. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty czy języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 25 kwietnia 2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████).

Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.2.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 25 kwietnia 2024 r. zidentyfikowano i włączono 4 publikacje - 3 badania pierwotne oraz 1 opracowanie wtórne, które spełniały kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu. Diagram wg PRISMA (PRISMA 2020), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 7.

Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 25.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Economics [MeSH Terms]	673 409
#2	economic*	936 835
#3	cost*	1 071 859
#4	CEA	55 014
#5	CUA	3 128
#6	CMA	8 127
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 988 296
#8	"cariprazine" [Supplementary Concept]	198
#9	cariprazine [tw] OR Reagila [tw] OR Vraylar [TW] OR RGH-188 [TW]	7
#10	#8 OR #9	457
#11	#7 AND #10	27

Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 25.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	economic*	1 003 404
#2	cost*	1 628 692
#3	CEA	82 333
#4	CUA	4 735
#5	CMA	98 795
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2 506 263
#7	'cariprazine'/exp	1 183
#8	'cariprazine' or 'Reagila' or 'Vraylar' or 'RGH-188'	1 228
#9	#7 OR #8	1 228
#10	#6 AND #9	90

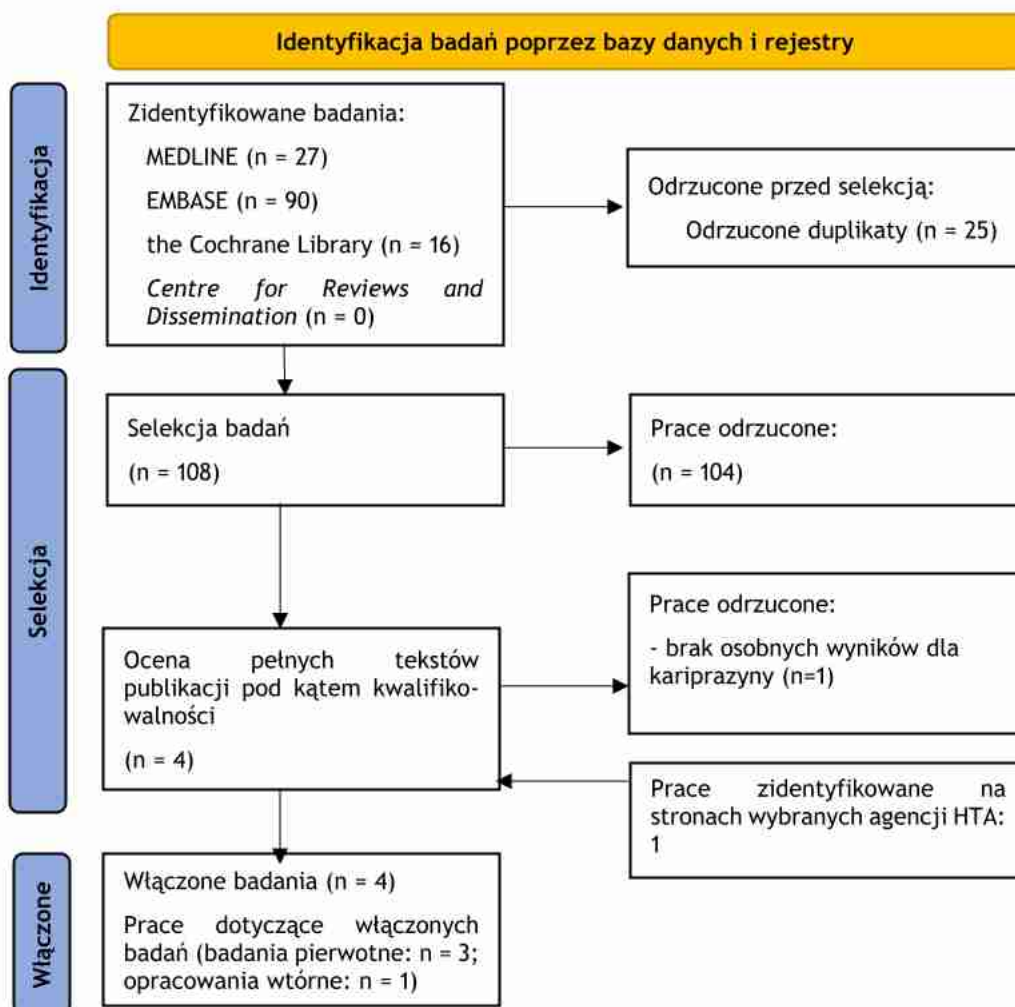
Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy the Cochrane Library z datą odcięcia 25.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	19 990
#2	economic*	42 584
#3	cost*	105 785
#4	CEA	2 486
#5	CUA	292
#6	CMA	3 246
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	128 487
#8	cariprazine or Reagila or Vraylar or RGH-188	234
#9	#7 AND #8	16

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 25.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost	22 534
#2	schizophrenia OR schizophrenic OR 'dementia praecox' OR 'dementia precox'	985
#3	cariprazine or Reagila OR Vraylar OR RGH-188	2
#4	#2 AND #3	1
#5	#1 AND #4	0

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla kariprazyny - diagram PRISMA (PRISMA 2020).



Tab. 32. Spis badań włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Aigbogun 2018	Aigbogun MS, Liu S, Kamat SA, Sapin C, Duhig AM, Citrome L. Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018 Aug 16;10:443-456. doi: 10.2147/CEOR.S160252. PMID: 30147350; PMCID: PMC6101022.
2	Kearns 2021	Kearns B, Cooper K, Cantrell A, Thomas C. Schizophrenia Treatment with Second-Generation Antipsychotics: A Multi-Country Comparison of the Costs of Cardiovascular and Metabolic Adverse Events and Weight Gain. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2021 Jan 20;17:125-137. doi: 10.2147/NDT.S282856. PMID: 33505160; PMCID: PMC7829121.
3	CADTH 2022	CADTH Reimbursement Review. Cariprazine (Vraylar). <i>Canadian Journal of Health Technologies.</i> October 2022, Volume 2, Issue 10. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0708-Cariprazine.pdf [dostęp 05.06.2024 r.].
Badania wtórne		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Jeun 2024	Jeun KJ, Kamal KM, Adhikari K, Nolfi DA, Ashraf MN, Zacker C. A systematic review of the real-world effectiveness and economic and humanistic outcomes of selected oral antipsychotics among patients with schizophrenia in the United States: Updating the evidence and gaps. J Manag Care Spec Pharm. 2024 Feb 3;30(2):183-199. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.2.183. PMID: 38308625; PMCID: PMC10839461.

Tab. 33. Spis badań wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Kadakia A, Brady BL, Dembek C, Williams GR, Kent JM. The incidence and economic burden of extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics in a Medicaid population. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):87-98. doi: 10.1080/13696998.2021.2019501. PMID: 34913797.	Brak osobnych wyników dla kariprazyny.

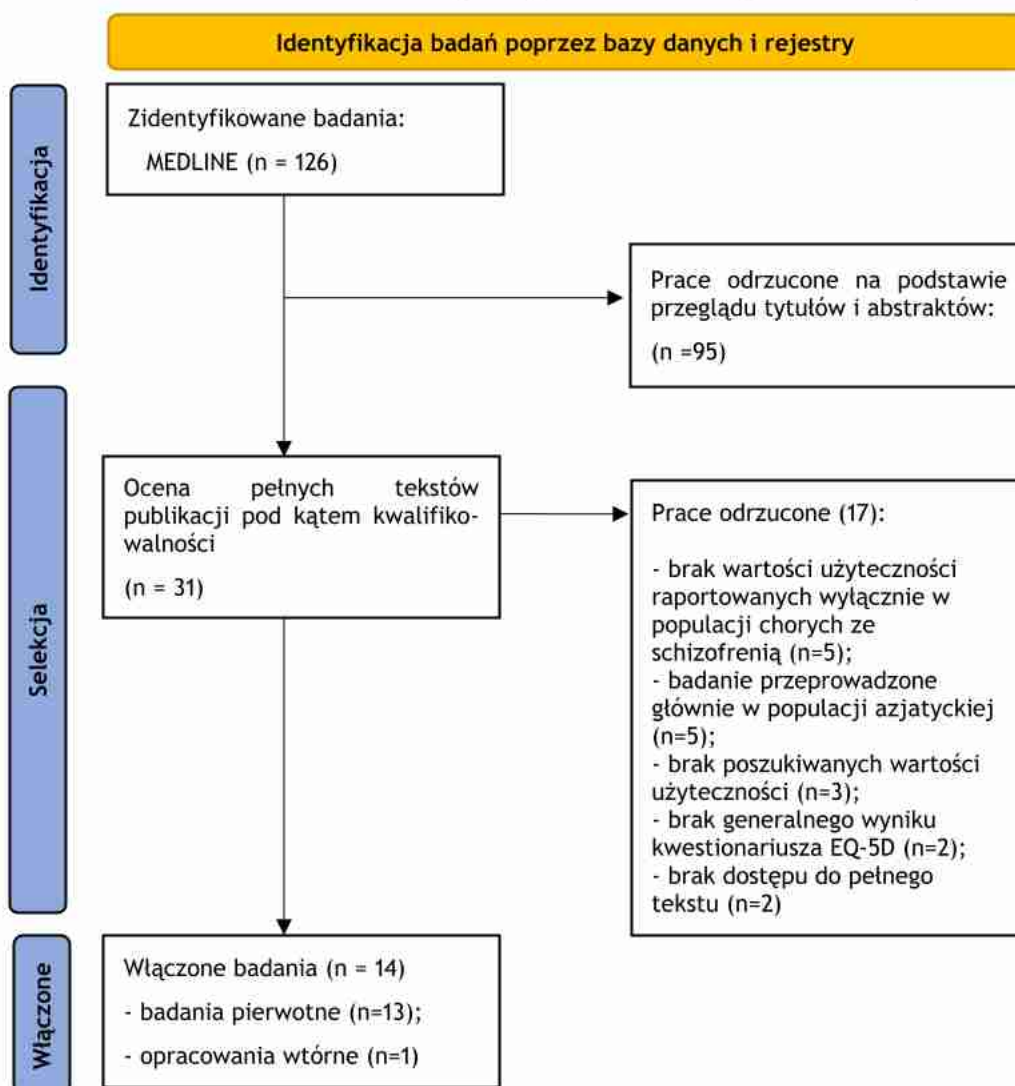
12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych (schizofrenia) w bazie MEDLINE (PubMed), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram PRISMA 2020) oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z przeglądu.

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.04.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"Schizophrenia"[Mesh]	116 951
#2	Schizophrenia [TW] OR Schizophrenic [TW] OR Dementia Praecox [TW] OR Dementia Praecox [TW]	169 569
#3	#1 OR #2	169 886
#4	Euroqol [tw] OR EQ-5D [tw]	17 403
#5	#3 AND #4	126

Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii - diagram QUOROM/PRISMA (PRISMA 2020).



Tab. 35. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	Arraras 2019a	Arraras JI, Basterra I, Pereda N, Ibañez B, Iribarren S, Cabases JM. The Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) questionnaire. A validation study with Spanish schizophrenia spectrum outpatients. <i>Actas Esp Psiquiatr.</i> 2019 May;47(3):97-109. Epub 2019 May 1. PMID: 31233208.
2	Arraras 2019	Arraras, J. I., et al. (2019). "The association of clinical insight and depression with quality of life in schizophrenia." <i>Psychiatry Res</i> 279: 350-352.
3	Chan 2022	Chan HY, Wijnen BFM, Hiligsmann M, Smit F, Leenen LAM, Majoie MHJM, Evers SMAA. Assessment of Quality of Life 8-Dimension (AQoL-8D): translation, validation, and application in two Dutch trials in patients with epilepsy and schizophrenia. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2022 Jul;22(5):795-803. doi: 10.1080/14737167.2021.1981861. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34553651.
4	Dhanda 2019	Dhanda R, Varghese D, Nadipelli VR, Fava M, Joshi N, Solem CT, Graham JA, Learned SM, Heidbreder C. Patient-reported outcomes in schizophrenia patients

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		treated with once-monthly extended-release risperidone in a long-term clinical study. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2019 Jul 2;13:1037-1050. doi: 10.2147/PPA.S202173. PMID: 31308636; PMCID: PMC6612993.
5	Domenech 2018	Domenech C, Bernasconi C, Moneta MV, Nordstroem AL, Cristobal-Narvaez P, Vorstenbosch E, Cobo J, Ochoa S, Haro JM. Health-related quality of life associated with different symptoms in women and in men who suffer from schizophrenia. <i>Arch Womens Ment Health</i> . 2019 Jun;22(3):357-365. doi: 10.1007/s00737-018-0896-0. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30088146.
6	Domenech 2019	Domenech C, Pastore A, Altamura AC, Bernasconi C, Corral R, Elkis H, Evans J, Malla A, Margari F, Krebs MO, Nordstroem AL, Zink M, Haro JM. Correlation of Health-Related Quality of Life in Clinically Stable Outpatients with Schizophrenia. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2019 Dec 20;15:3475-3486. doi: 10.2147/NDT.S218578. PMID: 31908462; PMCID: PMC6930014.
7	Franklin 2019	Franklin M, Mukuria C, Mulhern B, Tran I, Brazier J, Watson S. Measuring the Burden of Schizophrenia Using Clinician and Patient-Reported Measures: An Exploratory Analysis of Construct Validity. <i>Patient</i> . 2019 Aug;12(4):405-417. doi: 10.1007/s40271-019-00358-x. PMID: 30820841; PMCID: PMC6599186.
8	Helter 2022	Helter TM, Coast J, Laszewska A, Stamm T, Simon J. Comparison of capability and health-related quality of life instruments in capturing aspects of mental well-being in people with schizophrenia and depression. <i>BJPsych Open</i> . 2022 Jun 27;8(4):e117. doi: 10.1192/bjo.2022.514. PMID: 35758648; PMCID: PMC9301777.
9	Kadakia 2022	Kadakia A, Fan Q, Shepherd J, Bailey H, Dembek C, Walker C, Williams GR. Point-in-time survey of healthcare resource utilization, employment, quality of life and caregiver status by disease severity in patients with schizophrenia in the US. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2022 Mar;38(3):469-478. doi: 10.1080/03007995.2021.2007690. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34812100.
10	Kadakia 2022 a	Kadakia A, Fan Q, Shepherd J, Dembek C, Bailey H, Walker C, Williams GR. Healthcare resource utilization and quality of life by cognitive impairment in patients with schizophrenia. <i>Schizophr Res Cogn</i> . 2021 Dec 21;28:100233. doi: 10.1016/j.scog.2021.100233. PMID: 35004189; PMCID: PMC8715204.
11	Khandker 2022	Khandker R, Shepherd J, Chekani F, Qureshi Z, Bailey H, Berry M, Wright J, Massey L. Atypical Treatment Switches in Schizophrenia Patients: Drivers and Associated Outcomes. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2022 May 18;18:1057-1067. doi: 10.2147/NDT.S358392. PMID: 35611118; PMCID: PMC9124468.
12	Petrovic 2024	Petrovic AD, Barjaktarevic AM, Kostic OZ, Dimitrijevic JM, Mijailovic SS, Gogic AD, Jankovic SM, Andjelkovic MV, Stanojevic Pirkovic MS, Parezanovic Ilic KD, Kostic MJ, Janjic VS. Evaluation of quality of life in patients with schizophrenia: An inpatient social welfare institution-based cross-sectional study. <i>Open Med (Wars)</i> . 2024 Apr 6;19(1):20240947. doi: 10.1515/med-2024-0947. PMID: 38584834; PMCID: PMC10998673.
13	Rashdan 2020	Rashdan O, Brodzky V. Productivity Loss in Patients With Chronic Diseases: A Pooled Economic Analysis of Hungarian Cost-of-Illness Studies. <i>Value Health Reg Issues</i> . 2020 Sep;22:75-82. doi: 10.1016/j.vhri.2020.07.572. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798838.
Badania wtórne		
1	Aceituno 2022	Aceituno D, Pennington M, Iruretagoyena B, Prina AM, McCrone P. Health State Utility Values in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Value Health</i> . 2020 Sep;23(9):1256-1267. doi: 10.1016/j.jval.2020.05.014. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32940244.

Tab. 36. Spis badań użyteczności wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Allerby K, Goulding A, Ali L, Waern M. Striving for a more person-centered psychosis care: results of a hospital-based multi-professional educational intervention. <i>BMC Psychiatry</i> . 2020 Nov 4;20(1):523. doi: 10.1186/s12888-020-02871-y. PMID: 33148190; PMCID: PMC7640678.	Brak wartości użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji chorych ze schizofrenią
2	Barakat A, Blankers M, Cornelis JE, Lommerse NM, Beekman ATF, Dekker JJM. The effects of intensive home treatment on self-efficacy in patients recovering from a psychiatric crisis. <i>Int J Ment Health Syst</i> . 2021 Jan 6;15(1):1. doi: 10.1186/s13033-020-00426-y. PMID: 33407731; PMCID: PMC7789166.	Brak wartości użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji chorych ze schizofrenią
3	Batalla-Martin D, Martorell-Poveda MA, Belzunegui-Eraso A, Mariages Gordo A, Batlle Lleal H, Pasqual Melendez R, Querol Girona R, López-Ruiz M. A Pilot Nurse-Administered CBT Intervention for Insomnia in Patients with Schizophrenic Disorder: A Randomized Clinical Effectiveness Trial. <i>J Clin Med</i> . 2023 Sep 23;12(19):6147. doi: 10.3390/jcm12196147. PMID: 37834794; PMCID: PMC10573965.	Brak generalnego wyniku użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D
4	Batalla-Martín D, Martorell-Poveda MA, Belzunegui-Eraso A, Miralles Garijo E, Del-Cuerpo Serratos A, Valdearcos Pérez J, Montané Escobar M, Lopez-Ruiz M. The Experience of Insomnia in Patients With Schizophrenic Disorder: A Qualitative Study. <i>Front Psychiatry</i> . 2022 Jan 17;12:805601. doi: 10.3389/fpsy.2021.805601. PMID: 35111091; PMCID: PMC8801919.	Brak generalnego wyniku użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D
5	Chopra AS, Hadzi Boskovic D, Kulkarni A, Cochran JM. Cost-Effectiveness of Aripiprazole Tablets with Sensor versus Oral Atypical Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia Using a Patient-Level Microsimulation Modeling Approach. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2023 May 22;15:375-386. doi: 10.2147/CEOR.S396806. PMID: 37252199; PMCID: PMC10218468.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
6	Concerto C, Rodolico A, Mineo L, Ciancio A, Marano L, Romano CB, Scavo EV, Spigarelli R, Fusar-Poli L, Furnari R, Petralia A, Signorelli MS. Exploring Personal Recovery in Schizophrenia: The Role of Mentalization. <i>J Clin Med</i> . 2023 Jun 16;12(12):4090. doi: 10.3390/jcm12124090. PMID: 37373783; PMCID: PMC10299717.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
7	Khandker R, Qureshi ZP, Shepherd J, Samant S, Chekani F, Bailey HML. A Real-World Assessment of Outcomes in Schizophrenia Patients According to Treatment Response. <i>Prim Care Companion CNS Disord</i> . 2020 Dec 23;22(6):20m02681. doi: 10.4088/PCC.20m02681. PMID: 33369293.	Brak dostępu do pełnego tekstu
8	Li J, Fairhurst C, Peckham E, Bailey D, Arundel C, Hewitt C, Heron P, Crosland S, Parrott S, Gilbody S; SCIMITAR+ collaborative. Cost-effectiveness of a specialist smoking cessation package compared with standard smoking cessation services for people with severe mental illness in England: a trial-based economic evaluation from the SCIMITAR+ study. <i>Addiction</i> . 2020 Nov;115(11):2113-	Brak wartości użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji chorych ze schizofrenią

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	2122. doi: 10.1111/add.15086. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32319154.	
9	Li Y, Rekhi G, Ang MS, Lee J. Impact of negative symptoms on health-related quality of life in schizophrenia. <i>Front Psychiatry</i> . 2023 Sep 7;14:1252354. doi: 10.3389/fpsy.2023.1252354. PMID: 37744001; PMCID: PMC10512711.	Badanie przeprowadzono w populacji, składającej się z chorych w większości pochodzenia chińskiego
10	Michel C, Schmidt SJ, Schnyder N, Flückiger R, Käufeler I, Schimmelmann BG, Schultze-Lutter F. Associations of psychosis-risk symptoms with quality of life and self-rated health in the Community. <i>Eur Psychiatry</i> . 2019 Oct;62:116-123. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.08.008. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31586798.	Brak wartości użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji chorych ze schizofrenią
11	Rekhi G, Tay J, Lee J. Impact of drug-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia on health-related quality of life in schizophrenia. <i>J Psychopharmacol</i> . 2022 Feb;36(2):183-190. doi: 10.1177/02698811211055812. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34979813.	Brak dostępu do pełnego tekstu
12	Rekhi G, Saw YE, Lim K, Keefe RSE, Lee J. Impact of Cognitive Impairments on Health-Related Quality of Life in Schizophrenia. <i>Brain Sci</i> . 2023 Jan 28;13(2):215. doi: 10.3390/brainsci13020215. PMID: 36831758; PMCID: PMC9954179.	Badanie przeprowadzono w populacji, składającej się z chorych pochodzenia chińskiego
13	Santi I, Lloyd AJ, Hastedt CE, Versteegh MM. Societal Utilities for Cognitive Impairment in Schizophrenia: Developing a Preference-Based Scoring Algorithm Based on the Schizophrenia Cognition Rating Scale. <i>Adv Ther</i> . 2023 Sep;40(9):4060-4073. doi: 10.1007/s12325-023-02553-7. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37440123; PMCID: PMC10427516.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
14	Seow LSE, Lau JH, Abdin E, Verma SK, Tan KB, Subramaniam M. Mapping the schizophrenia quality of life scale to EQ-5D, HUI3 and SF-6D utility scores in patients with schizophrenia. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2023 Jul-Dec;23(7):813-821. doi: 10.1080/14737167.2023.2215430. Epub 2023 May 27. PMID: 37216213.	Badanie przeprowadzono w populacji chorych leczonych w Singapurze
15	Smit MMC, Waal E, Tenback DE, Deenik J. Evaluating the implementation of a multidisciplinary lifestyle intervention for people with severe mental illness in sheltered housing: effectiveness-implementation hybrid randomised controlled trial. <i>BJPsych Open</i> . 2022 Nov 22;8(6):e201. doi: 10.1192/bjo.2022.600. PMID: 36412504; PMCID: PMC9707511.	Brak wartości użyteczności raportowanych wyłącznie w populacji chorych ze schizofrenią
16	Tan XW, Lim KWK, Martin D, Tor PC. Effects of electroconvulsive therapy on cognition and quality of life in schizophrenia. <i>Ann Acad Med Singap</i> . 2022 Jul;51(7):400-408. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.202292. PMID: 35906939.	Badanie przeprowadzono w populacji chorych leczonych w Singapurze
17	Tani H, Tomita M, Suzuki T, Mimura M, Uchida H. Clinical Characteristics of Patients with Schizophrenia Maintained without Antipsychotics: A Cross-sectional Survey of a Case	Badanie przeprowadzono w populacji chorych leczonych w Japonii

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Series. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2021 Nov 30;19(4):773-779. doi: 10.9758/cpn.2021.19.4.773. PMID: 34690131; PMCID: PMC8553521.	

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 37. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1.1, 9.2.1	Tak
	b) analizę wrażliwości,	9.1.2, 9.2.2	Tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.7.2, 12.1	Tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1.4, 9.2.4	Tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1.1, 9.1.2, 9.2.1, 9.2.2	Tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.1.4, 9.2.4	Tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1.1, 8.3, 8.6	Tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	Tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	Tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9	Tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.1.3, 9.2.3	Tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	9.1	Tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9.2	Tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, 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 opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9	Tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.1.4, 9.2.4	Tak
	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 których mowa w pkt. Powyżej?	9.1.4, 9.2.4	Tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	8.2	Nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	8.5, 12.2	Tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	Określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.3	Tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.1.2, 9.2.2	Tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 9	Tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9	Tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	Tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	Tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	Tak

Spis rycin

Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa z RSS.	34
Ryc. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa z RSS.	34
Ryc. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa z RSS.	35
Ryc. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa bez RSS.	41
Ryc. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa bez RSS.	41
Ryc. 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa bez RSS.	42
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla kariprazyny - diagram PRISMA (PRISMA 2020).	55
Ryc. 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii - diagram QUOROM/PRISMA (PRISMA 2020).	58

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).	6
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.	10
Tab. 3. Wnioskowane ceny leku Reagila® w wariancie bez RSS (Obwieszczenie MZ).....	14
Tab. 4. Proponowany █████ do NFZ w wariancie z RSS (dane Wnioskodawcy).	14
Tab. 5. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza podstawowa (BC).	21
Tab. 6. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza wrażliwości (SA 1).	22
Tab. 7. Koszt dziennej terapii preparatem Reagila® oraz poszczególnymi komparatorami (perspektywa NFZ/pacjenta/wspólna) - analiza wrażliwości (SA 2).....	22
Tab. 8. Scenariusze analizy wrażliwości.	23
Tab. 9. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - schizofrenia. Badania pierwotne.	26
Tab. 10. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - schizofrenia. Badanie wtórne Aceituno 2020.	26
Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	28
Tab. 12. Koszt dziennej terapii lekami będących przedmiotem niniejszej analizy w wariancie podstawowym.	28
Tab. 13. Wyniki analizy efektywności kosztów dla pacjenta leczonego KAR, BRE i LUR w opracowaniu Aigbogun 2018.	30
Tab. 14. Dożywotnie koszty pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie ostrej w opracowaniu Kearns 2021.	31
Tab. 15. Dożywotnie koszty pacjenta rozpoczynającego leczenie w fazie podtrzymującej w opracowaniu Kearns 2021.	31
Tab. 16. Roczne koszty kariprazyny i komparatorów w Kanadzie (CADTH 2022).....	32
Tab. 17. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).	33
Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS.	36
Tab. 19. Wyniki analizy progowej z RSS (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ/wspólnej jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny wyjściowej.	37
Tab. 20. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.	38
Tab. 21. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej z RSS.	40
Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej bez RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok)..	40
Tab. 23. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.	43

Tab. 24. Wyniki analizy progowej bez RSS (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości): cena zbytu netto za opakowanie Reagila®, przy której różnica kosztów stosowania leku i komparatora z perspektywy NFZ/wspólnej jest równa zero oraz procentowa zmiana w stosunku do ceny podstawowej.	44
Tab. 25. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.	45
Tab. 26. Urzędowa cena zbytu dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej bez RSS.	47
Tab. 27. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).....	51
Tab. 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 25.04.2024 r.	53
Tab. 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 25.04.2024 r.	54
Tab. 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 25.04.2024 r.	54
Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla kariprazyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 25.04.2024 r.	54
Tab. 32. Spis badań włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	55
Tab. 33. Spis badań wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.	56
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 18.04.2024 r.....	57
Tab. 35. Spis badań użyteczności włączonych do przeglądu.	58
Tab. 36. Spis badań użyteczności wykluczonych z przeglądu.	60
Tab. 37. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2021).	62

Bibliografia

- AKL Reagila** ██████████ Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. 2016.
- APD Reagila** ██████████ Kariprazyna (Reagila®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024
- AWA Rxulti** Analiza weryfikacyjna Agencji (AWA). Wniosek o objęcie refundacją leku Rxulti (brekspiprazol) we wskazaniu: leczenie schizofrenii u dorosłych pacjentów po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/099/AWA/099_AWA_OT.423.0.16.2023_Rxulti%20_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 28.05.2024 r.]
- ChPL Ketrel** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ketrel. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/15815/characteristic> [dostęp: 28.05.2024 r.]
- ChPL Sulpiryd Teva** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sulpiryd Teva. http://chpl.com.pl/data_files/2012-05-10_sulpiryd_pliva_cap_50_mg_100_mg_smpc_26.04.2012.pdf [dostęp: 28.05.2024 r.]
- ChPL Zypsila** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Zypsila. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20445/characteristic> [dostęp: 28.05.2024 r.]
- Frampton 2019** Frampton JE. Brexpiprazole: A Review in Schizophrenia. *Drugs*. 2019 Feb;79(2):189-200.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
- PRISMA 2020** PRISMA Flow Diagram. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp: 18.04.2024 r.]
- Raport refundacyjny** Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2023 r.
Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - październik 2023 r.
Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - marzec 2024 r.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,

	które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2023 poz.2345.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
WHO 2024	ATC/DDD Index 2024. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 28.05.2024 r.]
Wykaz TLK	Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf [dostęp: 28.05.2024 r.]