

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

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

██████████
██████████
██████████

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.
+48 22 642 67 39
ul. Franciszka Klimczaka 1,
02-797 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
1 Aktualność przedstawionej dokumentacji	5
Uwaga 1.....	5
2 Analiza kliniczna (AKL).....	9
Uwaga 2	9
Uwaga 3	13
Uwaga 4	13
3 Analiza ekonomiczna (AE).....	17
Uwaga 5	17
Uwaga 6	19
Uwaga 7	19
Uwaga 8	20
4 Analiza wpływu na budżet (BIA).....	22
Uwaga 9	22
Uwaga 10	23
Uwaga 11.....	23
5 Wyniki CMA po aktualizacji.....	25
5.1 Wariant z RSS	25
5.1.1 Analiza podstawowa	25
5.1.2 Analiza wrażliwości.....	27
5.1.3 Analiza progowa	32
5.1.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów	34
5.2 Wariant bez RSS	37
5.2.1 Analiza podstawowa.....	37
5.2.2 Analiza wrażliwości.....	39
5.2.3 Analiza progowa	43
5.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	44
6 Wyniki BIA po aktualizacji	49
6.1 Wariant z RSS	49
6.1.1 Perspektywa NFZ	49
6.1.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	57
6.2 Wariant bez RSS	65
6.2.1 Perspektywa NFZ	65
6.2.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	73
6.3 Perspektywa pacjenta	80
6.3.1 Wariant podstawowy	81

6.3.2	Wariant minimalny	83
6.3.3	Wariant maksymalny	85
6.3.4	Analiza wrażliwości.....	87
	Spis tabel	89
	Spis rycin	91
	Bibliografia	93

Wykaz skrótów i akronimów

AMI	amisulpryd
ARY	arypiprazol
ASE	asenapina
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BRE	brekspiprazol
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
CGI-S	skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CINeMA	<i>Confidence in Network Meta-analysis</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
KAR	kariprazyna
KWE	kwetiapina
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LUR	lurazydon
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
OLA	olanzapina
P	poziom istotności statystycznej
PAL	paliperydon
PANSS	skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
RYS	rysperydon
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SAS	skala Simpsona-Angusa (ang. <i>Simpson-Angus Scale</i>)
SMD	standaryzowana średnia różnica (ang. <i>standardized mean difference</i>)
ZYP	zyprazydon

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

Uwaga 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie uwzględniono długoterminowych wyników raportowanych w badaniach Durgam 2017 oraz Cutler 2018. Nie przedstawiono również wyników z badań rzeczywistej praktyki klinicznej: Csehi 2022, Zhu 2024, Rancans 2021.

Aktualizacji wymaga również opis rekomendacji refundacyjnych, który należy uzupełnić o najnowsze wyniki raportowane w rekomendacji CADTH 2024, a także uzasadnienia dla wszystkich wydanych decyzji. Wyniki zawarte w dokumencie CADTH należy uwzględnić również w analizie konwergencji.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych zarządzeń DGL.

Ponadto, biorąc pod uwagę potencjalny okres objęcia refundacją produktu Reagila (od 2025 r.), proszę o aktualizację cen leków z wykorzystaniem marż określonych w ustawie refundacyjnej, której brzmienie wejdzie w życie z dn. 1.01.2025 r. (ewentualnie w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Odpowiedź:

Badania Durgam 2017 i Cutler 2018 zostały wykluczone już na etapie przeglądu abstraktów z powodu braku spełnienia kryteriów włączenia dotyczących komparatora i rodzaju badania - były to badania otwarte i jednoramienne, podczas gdy w przypadku badań pierwotnych poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących kariprazynę z dowolnym aktywnym komparatorem. Podobnie, badanie Zhu 2024 i Rancans 2021 wykluczono na etapie przeglądu abstraktów z powodu niespełnienia wymogu dotyczącego komparatora, tj. braku porównania kariprazyny z dowolnym aktywnym komparatorem.

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia przedstawionymi w rozdz. 3.1 analizy klinicznej z przeglądu wykluczono opisy i serie przypadków. W związku z tym, wykluczono również przegląd Csehi 2022, w którym włączono wyłącznie opisy i serie przypadków. Ponadto, w przeglądzie Csehi 2022 brakuje porównania kariprazyny z dowolnym aktywnym komparatorem.

W tabeli poniżej przedstawiono opis odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dla kariprazyny zgodnie ze stanem na dzień 03.10.2024 r. (w tym CADTH 2024), który uzupełniono o uzasadnienia.

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla kariprazyny (Reagila®), stan na dzień 03.10.2024 r.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.	-
SMC 2019	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna dla wskazania ograniczonego do II linii terapii u pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi.	U pacjentów ze stabilną schizofrenią, w której przeważają objawy negatywne, kariprazyna łagodziła objawy negatywne w większym stopniu niż inne leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.
AWTCC 2022	Leczenie II linii chorych ze schizofrenią z przeważającymi objawami negatywnymi	Rekomendacja pozytywna	Wykazano skuteczność kariprazyny w leczeniu zaostrzeń schizofrenii i wydłużeniu czasu do nawrotu oraz w leczeniu pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet zostały zaczerpnięte. Ograniczenie wskazania wynikało z sugestii Wnioskodawcy oraz wydanej wcześniej przez SMC rekomendacji.
NCPE 2018/2019	Schizofrenia u dorosłych	Na podstawie wyników szybkiego przeglądu przeprowadzonego w 2018 r. zalecono przygotowanie pełnego raportu HTA. W czerwcu 2019 r. po negocjacjach cenowych podjęto decyzję o refundacji kariprazyny przez HSE.	Nie odnaleziono.
HAS 2019	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna. Proponowany poziom refundacji 30%.	Wykazano skuteczność kariprazyny w leczeniu zaostrzeń schizofrenii i wydłużeniu czasu do nawrotu oraz w leczeniu pacjentów z przeważającymi objawami negatywnymi. Lek stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
ZN 2018	Schizofrenia	Rekomendacja pozytywna	Lek stanowi alternatywę dla innych leków przeciwpsychotycznych II generacji.
G-BA/IQWiG 2018	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna	Nie odnaleziono.
PBAC 2020	Schizofrenia	Rekomendacja pozytywna	Uznano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo kariprazyny i komparatorów. Lek nie powinien być droższy niż najtańszy komparator.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie
PBS	Schizofrenia	Kariprazyna (Reagila®) jest refundowana w ramach PBS.	Nie odnaleziono.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.	-
CADTH 2023	Schizofrenia u dorosłych	CADTH nie rekomenduje finansowania kariprazyny z powodu braku wyraźnych przewag nad komparatorami. Obecnie lek podlega ponownej ocenie CADTH.	Pomimo wykazania skuteczności KAR nad PLA w leczeniu schizofrenii, nie potwierdzono wyraźnych przewag KAR nad komparatorami aktywnymi (brak porównań bezpośrednich, brak zaufania do wyników porównań pośrednich z powodu ograniczeń); brak przekonania, że KAR jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne.
CADTH 2024	Schizofrenia u dorosłych	Rekomendacja pozytywna warunkowa (brak możliwości skojarzenia KAR z innymi lekami II generacji, w tym klozapiną; brak możliwości stosowania KAR u chorych opornych na leczenie; koszt refundacji KAR na poziomie najtańszego refundowanego leku II generacji)	Zgodnie z treścią rekomendacji CADTH 2024, pomimo dostępności wielu metod leczenia schizofrenii, kariprazyna może zaspokoić pewne potrzeby, które nie są zaspokajane za pomocą innych leków, jednak brak wyraźnych przewag klinicznych nie pozwala na zastosowanie ceny wyższej niż najtańszego komparatora.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.	-
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.	-

Rekomendacja CADTH 2024 została opublikowana po dacie złożenia wniosku, w związku z czym nie została włączona do wcześniejszych analiz. Zgodnie z treścią rekomendacji CADTH 2024 kariprazyna powinna być finansowana ze środków publicznych w leczeniu schizofrenii u dorosłych pod pewnymi warunkami:

- brak możliwości skojarzenia kariprazyny z innymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi;
- brak finansowania kariprazyny u chorych opornych na leczenie;
- brak finansowania kariprazyny w terapii dodanej do klozapiny;
- całkowity koszt refundacji nie może przekroczyć kosztów leczenia najtańszym refundowanym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym.

Dowody, na podstawie których wydano rekomendację CADTH 2024 były takie same, jak opisano w rozdz. 5.3.3.1 AKL Reagila, przy czym dodatkowo uzupełniono je o 2 badania RWE, analizę odpowiedzi na leczenie zdefiniowaną, jako 20% zmiana wyniku skali PANSS oraz aktualizację złożonej uprzednio metaanalizy sieciowej. Ponadto, otrzymano szereg opinii klinicystów i pacjentów m.in. w odpowiedzi na negatywną rekomendację wydaną w 2022 r. Zgodnie z treścią rekomendacji CADTH 2024, pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych w leczeniu schizofrenii, kariprazyna może zaspokoić pewne potrzeby, które nie są zaspokajane za pomocą innych metod leczenia, jednak brak wyraźnych przewag klinicznych nie pozwala na zastosowanie ceny wyższej niż najtańszego komparatora. W raporcie złożonym do CADTH cenę kariprazyny przyjęto na poziomie 4,90 CAD za tabletkę niezależnie od mocy tabletki (takie samo podejście jak w Polsce), w związku z czym roczny koszt terapii kariprazyną oszacowano na 1790 CAD (wyższy w porównaniu do wszystkich analizowanych komparatorów z wyjątkiem paliperydonu). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model Markowa w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnie z którym kariprazyna została zdominowana (wyższy koszt przy niższej skuteczności leku) przez OLA, ASE, KWE, PAL, LUR i RYS (szczegółowe wyniki modelu zostały zaczerpnięte), co nie pozwoliło na zalecenie ceny wyższej niż cena najtańszego komparatora, przy czym należy mieć na uwadze zidentyfikowane liczne ograniczenia, w szczególności ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, na podstawie której oszacowano wyniki kliniczne w modelu. Wprowadzenie refundacji kariprazyny w Kanadzie spowoduje dodatkowe wydatki na poziomie 4 795 446 CAD w I roku, 8 406 469 CAD w II roku i 12 870 280 CAD w III roku.

Analiza konwergencji: Ze względu na różne warunki refundacji leków w Kanadzie i w Polsce, inny zakres wnioskowanego wskazania i analizowanych komparatorów oraz różny typ analizy ekonomicznej, trudno odnieść wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet opublikowane w rekomendacji CADTH 2024 do wyników otrzymanych w niniejszym raporcie (patrz rozdz. 5 i 6).

W aneksie 5 i 6 przedstawiono zaktualizowane wyniki CMA i BIA zgodnie z obowiązującym obecnie Obwieszczeniem MZ i aktualnym Raportem refundacyjnym. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszty leków oszacowano z uwzględnieniem marży detalicznej, która będzie obowiązywała od 1 stycznia 2025 r.

2 Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga 2

AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono oceny homogeniczności dla metaanaliz wykonanych w ramach przeglądów systematycznych włączonych do AKL. Proszę także o opisanie sposobu ich przeprowadzenia.

Odpowiedź:

Informacje na temat homogeniczności/heterogeniczności dla metaanaliz wykonanych w ramach przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono pośrednio w ramach oceny jakości włączonych do analizy klinicznej opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2 (rozdz. 5.2 AKL Reagila). Niemniej, w poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono ocenę homogeniczności/heterogeniczności oraz innych czynników mających wpływ na interpretację wyników w poszczególnych opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej.

Tab. 2. Ocena homogeniczności metaanaliz wykonanych w ramach przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej.

Publikacja	Ocena homogeniczności
Huhn 2019	<p>W opracowaniu Huhn 2019 zastosowano ściśle określone kryteria włączenia badań do metaanaliz w celu zapewnienia ich podobieństwa oraz przeprowadzono bardzo szczegółowe badanie:</p> <ul style="list-style-type: none">• przechodności wyników za pomocą metaregresji - badane zmienne, które mogą wpływać na wynik analizy (ang. <i>effect modifiers</i>) to odpowiedź w grupie placebo, rok publikacji, wielkość próby, wiek chorych, ciężkość choroby, odsetek mężczyzn, sponsor badania;• heterogeniczności wyników za pomocą analiz wrażliwości (warianty: usunięcie badań kontrolowanych placebo, usunięcie ramion placebo spośród ≥ 3 ramion badania, usunięcie badań z wysokim ryzykiem błędu, usunięcie badań trwających >6 tyg., usunięcie badań z przypisanymi odchyleniami standardowymi, usunięcie badań bez analizy ITT, usunięcie badań z niewłaściwymi dawkami, usunięcie badań opublikowanych przed 1990 r., usunięcie badań zakończonych niepowodzeniem);• pewności dowodów za pomocą CINeMA (<i>Confidence in Network Meta-analysis</i>);• błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego (ang. <i>funnel plot</i>) i testu statystycznego metodą <i>trim-and-fill</i>. <p>Wyniki metaregresji wykazały, że rok publikacji, średni wiek chorych, ciężkość choroby, odsetek mężczyzn, liczebność populacji i sponsor badania nie miały wpływu na otrzymane wyniki.</p>

	<p>Analizy wrażliwości wykazały, że badania w których wykluczono badania z ogólnym wysokim ryzykiem błędu, analizy uzupełniające, badania z przypisanymi odchyleniami standardowymi, badania z czasem trwania dłuższym niż 6 tyg., badania z niewłaściwymi porównaniami dawek, badania zakończone niepowodzeniem oraz badania przeprowadzone przed 1990 r. nie miały wpływu na wyniki.</p> <p>Heterogeniczność była niska do umiarkowanej w przypadku większości punktów końcowych, umiarkowana do wysokiej w przypadku stosowania leków przeciwparkinsonowych i wysoka w przypadku podwyższonego poziomu prolaktyny. Test SIDE wykazał 2-26% niezgodność dowodów dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem jakości życia, gdzie 50% porównań było niezgodnych, w związku z czym w przypadku jakości życia zastosowano metaanalizy parami. Dodatkowo, wyniki testu interakcji wykazały niezgodność w przypadku porównań dla stężeń prolaktyny, co jest spowodowane znacznymi różnicami w stężeniach prolaktyny pomiędzy kobietami i mężczyznami oraz rodzajem testów stosowanych w laboratoriach. Najważniejszą różnicą pomiędzy badaniami było występowanie mniejszej odpowiedzi placebo w badaniach z udziałem starszych leków w porównaniu do nowszych oraz wyjściowa ciężkość choroby.</p> <p>Pewność dowodów według CINeMA była ogólnie niska - 75% porównań z placebo i 92% porównań pomiędzy aktywnymi komparatorami w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego oceniono na niską lub bardzo niską. Niską ocenę CINeMA otrzymały w szczególności badania z udziałem starszych leków, w których dodatkowo często nie raportowano wyników dla wielu drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Wykres lejkowy dla porównań z haloperidolem w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego nie ujawnił żadnej asymetrii i SMD nie uległo zmianie po zastosowaniu metody trim-and-fill, podczas gdy porównanie z placebo wykazało, że mniejsze badania wyolbrzymiają efekt leku vs placebo i SMD uległo zmianie z 0,45 do 0,38.</p>
Miura 2021	<p>W opracowaniu Miura 2021 zastosowano ściśle określone kryteria włączenia badań do metaanaliz w celu zapewnienia ich podobieństwa oraz przeprowadzono test homogeniczności chi-kwadrat i test heterogeniczności I^2, gdzie odpowiednio $p < 0,05$ i $I^2 > 50\%$ oznaczały znaczną heterogeniczność. Z powodu spodziewanej heterogeniczności stosowano model efektów losowych. W przypadku wielu porównań stwierdzono znaczną heterogeniczność raportowaną w postaci $p < 0,05$ lub $I^2 > 50\%$, w związku z czym wyniki należy interpretować ostrożnie, przy czym w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. wpływu leczenia na objawy depresyjny heterogeniczność była niska do umiarkowanej ($\tau^2=0,01$, $I^2=31,3\%$, $p=0,025$). Nie zidentyfikowano natomiast błędów publikacji - wykresy lejkowe były symetryczne, a test Eggera oraz metoda trim-and-fill dały praktycznie taką samą wielkość efektu.</p>
Pillinger 2020	<p>W opracowaniu Pillinger 2020 zastosowano ściśle określone kryteria włączenia badań do metaanaliz w celu zapewnienia ich podobieństwa, w przypadku metaanaliz z udziałem ≥ 10 badań stosowano model efektów losowych, badano heterogeniczność poprzez wizualną ocenę wykresów forest plot oraz za pomocą współczynników τ i I^2, oceniano ogólną i miejscową niespójność sieci, pewność dowodów za pomocą CINeMA, jak również przeprowadzono analizy wrażliwości (warianty: wykluczenie badań z pierwszym epizodem psychozy, schizofrenią oporną na leczenie oraz z udziałem pacjentów w wieku ≥ 65 lat) oraz metaregresje</p>

	<p>badające wpływ czynników modyfikujących takich jak wiek, płeć, pochodzenie etniczne i masa ciała na uzyskiwane wyniki. Wykazano brak istotnej heterogeniczności i niespójności w przypadku zmian poziomu BMI, cholesterolu LDL i HDL, pewną niespójność w przypadku stężenia triglicerydów i glukozy oraz dużą niespójność w przypadku masy ciała. Obserwowana heterogeniczność w przypadku masy ciała mogła być wtórnie spowodowana nierównomiernym rozkładem czynników modyfikujących pomiędzy porównaniami, jak również zidentyfikowanym błędem typu „małe badanie” i błędem publikacji. Pewność dowodów w przypadku większości porównań oceniono na niską lub bardzo niską.</p>
Wu 2023	<p>W badaniu Wu 2023 heterogeniczność oceniano za pomocą współczynnika podziału wariancji (ang. <i>variance partition coefficient</i>, VPC), który jest wielowymiarowym rozszerzeniem współczynnika I^2, przy czym $VPC \geq 50\%$ oznacza znaczną heterogeniczność. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie raportowano znacznej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla żadnego leku przeciwpsychotycznego będącego przedmiotem analizy. Nie zidentyfikowano również błędu typu „małe badanie”.</p>
Wu 2022	<p>W badaniu Wu 2022 heterogeniczność oceniano za pomocą współczynnika podziału wariancji (ang. <i>variance partition coefficient</i>, VPC), który jest wielowymiarowym rozszerzeniem współczynnika I^2, przy czym $VPC \geq 50\%$ oznacza znaczną heterogeniczność. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego znaczną heterogeniczność ($VPC \geq 50\%$) pomiędzy badaniami raportowano dla AMI, ASE, KAR, OLA i KWE, natomiast niższy poziom heterogeniczności dla pozostałych leków. Ponadto, dla porównań z udziałem OLA raportowano błąd typu „małe badanie” - w małych badaniach raportowano większy przyrost masy ciała w porównaniu do dużych badań.</p>
Ceraso 2020	<p>W badaniu Ceraso 2020 badano heterogeniczność kliniczną, metodologiczną i statystyczną za pomocą wizualnej oceny wykresów forest plot, testu chi-kwadrat oraz współczynnika I^2 oraz badano przyczyny heterogeniczności m.in. za pomocą analiz w podgrupach oraz analiz wrażliwości. Obserwowana heterogeniczność ($p < 0,05$, $I^2 > 50\%$) nie miała wpływu na wnioskowanie, ponieważ różnice pomiędzy poszczególnymi badaniami dotyczyły głównie wielkości efektu, natomiast kierunek był ten sam. Nie stwierdzono błędu publikacji - pomimo, że w niektórych porównaniach wykres lejkowy był asymetryczny, w teście trim-and-fill nie wykazano zmiany obserwowanego efektu.</p>
Efthimiou 2024	<p>W metaanalizie sieciowej z udziałem badań RCT obserwowano heterogeniczność ($\tau^2=0,20$) i niespójność ($p=0,004$), natomiast pewność dowodów według CINeMA była ogólnie niska. W metaanalizie sieciowej z udziałem badań RWE nie zidentyfikowano heterogeniczności ($\tau^2=0$) lub niespójności sieci ($p=0,91$). W związku z tym, w łącznej metaanalizie badań RCT i RWE wykazano niewielką heterogeniczność ($\tau^2=0,02$) i niespójność ($p=0,40$).</p>
McDonagh 2020	<p>Heterogeniczność statystyczną oceniano za pomocą I^2. W przypadku wysokiej heterogeniczności spowodowanej różnicami w populacji, interwencji, komparatorze, punktach końcowych lub w przypadku, gdy ważny punkt końcowy dla danego porównania był raportowany w 1 badaniu, osobno raportowano wyniki tego badania.</p>
Ostuzzi 2022	<p>Heterogeniczność oceniano za pomocą I^2 i τ^2. W przypadku punktu końcowego dotyczącego nawrotów zidentyfikowano umiarkowaną heterogeniczność dla</p>

	<p>porównań ARY, OLA, KWE, trifluoperazyna vs PLA i OLA vs ASE oraz znaczną heterogeniczność dla porównania RYS vs KWE, jednak ogólnie w całej metaanalizie sieciowej stwierdzono niską do umiarkowanej heterogeniczność ($\tau^2=0,056$, $I^2=32,8\%$). W metaregresji wykazano, że wyjściowa ciężkość choroby była głównym czynnikiem modyfikującym efekt (u pacjentów z cięższą postacią choroby obserwowano mniejszy efekt), jednak wykluczenie badań z udziałem ciężko chorych pacjentów nie spowodowało istotnej zmiany wyników. W przypadku punktu końcowego dotyczącego tolerancji zidentyfikowano znaczną heterogeniczność ($I^2>75\%$) dla dwóch porównań (OLA vs PLA, ZYP vs haloperidol), jednak ogółem w całej sieci heterogeniczność była umiarkowana ($\tau^2=0,078$, $I^2=20,9\%$ [95% CI: 0; 42,8]), zidentyfikowano również niespójność ($p=0,01$). W większości porównań pewność dowodów oceniono na niską lub bardzo niską. Analiza wrażliwości wykazała, że za obserwowaną heterogeniczność odpowiadają głównie badania z udziałem placebo. Niespójność zredukowano poprzez wykluczenie badań z okresem obserwacji krótszym niż 1 rok oraz badań kontrolowanych placebo, natomiast w pozostałych analizach wrażliwości nie wykazano istotnych odchyżeń od głównych wyników. Nie przeprowadzono oceny błędu publikacji, ponieważ do żadnego porównania nie włączono ≥ 10 badań, niemniej nie można go wykluczyć.</p>
Schneider-Thoma 2022	<p>Heterogeniczność oceniano za pomocą współczynnika τ, natomiast przyczyny heterogeniczności badano za pomocą metaregresji. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego heterogeniczność była względnie wysoka ($\tau=0,69$, tj. wyższa niż 75% kwantyl empirycznego rozkładu dla wyników dotyczących zdrowia psychicznego), natomiast w przypadku drugorzędowych punktów końcowych była niższa i mieściła się w zakresie od 0% do 75% kwantyla. Nie stwierdzono błędu publikacji za pomocą wykresu lejkowego oraz testu Harborda ($p=0,54$).</p>
CADTH 2022	<p>W raporcie CADTH 2022 przedstawiono wyniki nieopublikowanego porównania pośredniego kariprazyny i komparatorów, jednak dane te były poufne. Podano źródła heterogeniczności, takie jak różnice w wyjściowym wyniku PANSS, czas trwania choroby, rok publikacji, punkty czasowe, w których oceniano efekty, definicje punktów końcowych oraz odpowiedź placebo, jednak trudno oceniać wpływ wymienionych parametrów na wyniki, które zostały zaczerpnięte.</p>
Chow 2020	<p>Brak informacji na temat homogeniczności/heterogeniczności.</p>
Demyttenaere 2019	<p>Rodzaj leku ($p<0,0001$), rodzaj choroby ($p=0,02$) oraz rasa ($p=0,0003$) miały największy wpływ na heterogeniczność w częstości raportowanej aktywności pomiędzy badaniami.</p>
Mohr 2022	<p>Wyniki w przeglądzie analizowano jakościowo z powodu heterogeniczności danych oraz braku badań w niektórych wskazaniach.</p>
Phalguni 2023	<p>Heterogeniczność pomiędzy badaniami była niska i adresowano ją poprzez zastosowanie modelu efektów losowych, przy czym wyższą heterogeniczność obserwowano w przypadku CGI-S w badaniach z udziałem brekspirazolu. Tylko w kilku przypadkach obserwowano niespójność sieci dla skali PANSS, HbA1c i SAS. Ponadto, obserwowano niespójność pomiędzy wynikami porównań bezpośrednich i pośrednich w przypadku CGI-S, co mogło być spowodowane innym sposobem użycia skali CGI-S w kilku badaniach.</p>

AMI - amisulpryd; ARY – aripiprazol; ASE - asenapina; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); BRE – brekspiprazol; CGI-S - skala ogólnego wrażenia klinicznego mierząca nasilenie choroby (ang. *Clinical Global Impression-Severity*); HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; HDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); LUR - lurazydon; OLA – olanzapina; p - poziom istotności statystycznej; PANSS - skala objawów pozytywnych i negatywnych (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*); PLA - placebo; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RYS - rysperydon; RWE - badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*); SAS - skala Simpsona-Angusa (ang. *Simpson-Angus Scale*); ZYP - zyprazydon.

Uwaga 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Kryteria włączenia badań do przeglądu AKL zawężono do dorosłych chorych ze schizofrenią: w fazie ostrej, ostrego nawrotu, zaostrzenia (długość badania 4-12 tyg.), oraz w fazie stabilnej, w trakcie leczenia podtrzymującego (długość badania >12 tyg.). Proszę o przeprowadzenie wyszukiwania w całej populacji wnioskowanej, również z uwzględnieniem przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Odpowiedź:

Nie ma potrzeby powtórnego wyszukiwania, ponieważ zarówno strategię wyszukiwania, jak i kryteria włączenia badań do przeglądu **rozszerzono** (a nie zawężono) względem populacji wnioskowanej - obejmowały wszystkich pacjentów za schizofrenią (zarówno w fazie ostrej, jak i stabilnej), bez względu na występowanie nieskuteczności lub przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, ponieważ nie spodziewano się odnaleźć badań przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych, tj. zawężonej do chorych po nieskuteczności lub z przeciwwskazaniami do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

W badaniach RCT włączonych do analizy, podobnie jak w opracowaniach wtórnych, populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej (zgodnie z przewidywaniami była szersza), w szczególności nie było wymogu włączania pacjentów wyłącznie po nieskuteczności lub z przeciwwskazaniami do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi, przy czym w badaniach Durgam 2014 i Durgam 2015 częściowo spełniono ten warunek w postaci wymogu wystąpienia co najmniej 1 epizodu psychotycznego wymagającego hospitalizacji lub zmiany leków przeciwpsychotycznych w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu.

Uwaga 4

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AKL wnioskodawcy nie podano liczby pacjentów (N i n) przy wszystkich punktach końcowych dotyczących oceny skuteczności. Proszę o uzupełnienie danych.

Odpowiedź:

Poniższą tabelę uzupełniono o brakujące liczby pacjentów i zdarzeń. W pozostałych tabelach prezentowanych w AKL Reagila, brak liczb N i/lub n jest spowodowany brakiem raportowania w publikacjach danych na temat liczby pacjentów i zdarzeń włączonych do metaanaliz.

Tab. 3. Ocena skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Ceraso 2020 po 7-12 mies. leczenia (ranking leków).

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
Nawrót choroby, RR (95% CI)	BRE (19/97)	PLA (57/105)	0,36 (0,23; 0,56)
	KWE (27/89)	PLA (56/89)	0,48 (0,34; 0,69)
	ZYP (73/207)	PLA (50/71)	0,50 (0,39; 0,64)
	KAR (30/101)	PLA (54/99)	0,54 (0,38; 0,77)
	ARY (22/98)	PLA (19/48)	0,57 (0,34; 0,94)
Przerwanie leczenia z dowolnej przyczyny (akceptacja leczenia), RR (95% CI)	OLA (30/224)	PLA (55/102)	0,25 (0,17; 0,36)
	KWE 2007 (16/94)	PLA (64/103)	0,27 (0,17; 0,44)
	ARY (31/98)	PLA (27/48)	0,56 (0,38; 0,83)
	BRE (34/97)	PLA (59/105)	0,62 (0,45; 0,86)
	ZYP (118/207)	PLA (61/71)	0,66 (0,57; 0,77)
	KWE 2010 (55/89)	PLA (74/89)	0,74 (0,62; 0,90)
	KAR (62/101)	PLA (74/99)	0,82 (0,68; 1,00)
	LUR (69/144)	PLA (82/141)	0,82 (0,66; 1,03)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (tolerancja leczenia), RR (95% CI)	OLA (2/224)	PLA (12/102)	0,08 (0,02; 0,33)
	ARY (1/98)	PLA (1/48)	0,49 (0,03; 7,66)
	BRE (6/97)	PLA (12/105)	0,54 (0,21; 1,39)
	ZYP	PLA ()	0,59 (0,30; 1,18)
	KWE 2007 (1/94)	PLA (1/103)	1,10 (0,07; 17,27)
	KAR (6/101)	PLA (5/99)	1,18 (0,37; 3,73)
	KWE 2010 (16/89)	PLA (7/89)	2,29 (0,99; 5,28)
	LUR (3/144)	PLA (1/141)	2,94 (0,31; 27,90)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, RR (95% CI)	OLA (12/224)	PLA (31/102)	0,18 (0,09; 0,33)
	KWE 2007 (11/94)	PLA (50/103)	0,24 (0,13; 0,43)
	BRE (13/97)	PLA (40/105)	0,35 (0,20; 0,62)
	KWE 2010 (27/89)	PLA (56/89)	0,48 (0,34; 0,69)
	KAR (25/101)	PLA (47/99)	0,52 (0,35; 0,78)
	ARY (19/98)	PLA (18/48)	0,52 (0,30; 0,89)
	ZYP (71/207)	PLA (43/71)	0,57 (0,43; 0,74)
	LUR (43/144)	PLA (58/141)	0,73 (0,53; 1,00)
Utrzymująca się remisja, RR (95% CI)	ARY (21/98)	PLA (8/48)	1,29 (0,61; 2,69)
	KAR (47/101)	PLA (29/99)	1,59 (1,10; 2,30)
	KWE (15/94)	PLA (6/103)	2,74 (1,11; 6,77)
	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
Zgon z dowolnej przyczyny, RR (95% CI)	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	ZYP (0/207)	PLA (1/71)	0,12 (0,00; 2,80)
	KWE (0/94)	PLA (1/103)	0,36 (0,02; 8,85)
Zgon z przyczyn naturalnych, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)
	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	KWE (0/94)	PLA (0/103)	
	ZYP (0/207)	PLA (1/71)	0,12 (0,00; 2,80)
Zgon z powodu samobójstwa, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (0/48)	NE (brak zgonów)
	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak zgonów)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak zgonów)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak zgonów)
	OLA (0/224)	PLA (0/102)	NE (brak zgonów)
	KWE (0/94)	PLA (1/103)	0,36 (0,02; 8,85)
Próba samobójcza, RR (95% CI)	BRE (0/97)	PLA (0/105)	NE (brak prób samobójczych)
	KAR (0/101)	PLA (0/99)	NE (brak prób samobójczych)
	LUR (0/144)	PLA (0/141)	NE (brak prób samobójczych)
	OLA (0/224)	PLA (1/102)	0,15 (0,01; 3,71)
	KWE (0/89)	PLA (1/89)	0,33 (0,01; 8,07)
Myśli samobójcze, RR (95% CI)	ARY (0/98)	PLA (1/48)	0,16 (0,01; 3,98)
	BRE (1/97)	PLA (4/105)	0,27 (0,03; 2,38)
	LUR (2/144)	PLA (7/141)	0,28 (0,06; 1,32)
	KAR (1/101)	PLA (2/99)	0,49 (0,05; 5,32)
	ZYP (1/207)	PLA (0/71)	1,04 (0,04; 25,21)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, RR (95% CI)	BRE (42/97)	PLA (58/105)	0,78 (0,59; 1,04)
	KWE (17/94)	PLA (22/103)	0,85 (0,48; 1,49)
	ZYP (146/207)	PLA (51/71)	0,98 (0,83; 1,16)
	LUR (47/144)	PLA (36/141)	1,28 (0,89; 1,84)
	KAR (63/101)	PLA (48/99)	1,29 (1,00; 1,66)
	ARY (54/98)	PLA (20/48)	1,32 (0,90; 1,93)
Co najmniej 1 zaburzenie ruchu, RR (95% CI)	ARY (6/98)	PLA (6/48)	0,49 (0,17; 1,44)
	LUR (6/144)	PLA (6/141)	0,98 (0,32; 2,96)
	BRE (6/97)	PLA (5/105)	1,30 (0,41; 4,12)

Punkt końcowy	Lek (n/N)	Komparator (n/N)	Wynik metaanalizy [#]
	ZYP (45/207)	PLA (11/71)	1,40 (0,77; 2,56)
	KWE (2/94)	PLA (1/103)	2,19 (0,20; 23,78)
	KAR (16/101)	PLA (3/99)	5,23 (1,57; 17,38)
Akatzycja, RR (95% CI)	ARY (4/98)	PLA (3/48)	0,65 (0,15; 2,80)
	LUR (3/144)	PLA (4/141)	0,73 (0,17; 3,22)
	KAR (8/101)	PLA (10/99)	0,78 (0,32; 1,90)
	OLA (4/224)	PLA (2/102)	0,91 (0,17; 4,89)
	BRE (1/97)	PLA (1/105)	1,08 (0,07; 17,07)
	ZYP (21/207)	PLA (4/71)	1,80 (0,64; 5,07)
	KWE (1/89)	PLA (0/89)	3,00 (0,12; 72,66)
Drżenie, RR (95% CI)	LUR (0/144)	PLA (1/141)	0,33 (0,01; 7,95)
	ARY (11/98)	PLA (5/48)	1,08 (0,40; 2,93)
	KWE (16/89)	PLA (13/89)	1,23 (0,63; 2,41)
	ZYP (8/207)	PLA (2/71)	1,37 (0,30; 6,31)
	BRE (3/97)	PLA (0/105)	7,57 (0,40; 144,72)
	KAR (8/101)	PLA (0/99)	16,67 (0,97; 284,92)
Stosowanie leków przeciwparkinsonowych, RR (95% CI)	KAR (20/101)	PLA (19/99)	1,03 (0,59; 1,81)
	ZYP (45/207)	PLA (11/71)	1,40 (0,77; 2,56)
Przyrost masy ciała, RR (95% CI)	LUR (5/144)	PLA (7/141)	0,70 (0,23; 2,15)
	KAR (27/101)	PLA (32/99)	0,83 (0,54; 1,27)
	KWE 2010 (35/89)	PLA (30/89)	1,17 (0,79; 1,72)
	ARY (14/98)	PLA (4/48)	1,71 (0,60; 4,93)
	ZYP (17/207)	PLA (3/71)	1,94 (0,59; 6,44)
	BRE (5/97)	PLA (1/105)	5,41 (0,64; 45,51)
	KWE 2007 (5/94)	PLA (1/103)	5,48 (0,65; 46,05)
	OLA (14/224)	PLA (1/102)	6,38 (0,85; 47,83)
Funkcjonowanie społeczne (skala <i>Personal and Social Performance</i>), MD (95% CI)	KAR (N=101)	PLA ()	-7,20 (-10,85; -3,55)
	BRE (N=94)	PLA (N=100)	-4,75 (-8,59; -0,91)
Funkcjonowanie społeczne (wszystkie skale i punkty czasowe), SMD (95% CI)	KWE 2009a (N=76)	PLA (N=68)	-0,60 (-0,93; -0,26)
	KAR (N=101)	PLA (N=99)	-0,55 (-0,83; -0,26)
	ZYP (N=205)	PLA (N=70)	-0,48 (-0,75; -0,20)
	BRE (N=94)	PLA (N=100)	-0,35 (-0,63; -0,06)
	ARY (N=98)	PLA (N=48)	-0,34 (-0,68; 0,01)
	KWE 2009b (N=116)	PLA (N=119)	-0,26 (-0,52; -0,00)
	LUR (N=125)	PLA (N=121)	-0,24 (-0,49; 0,01)

[#] MD/SMD mniejsze niż 0 faworyzuje lek, natomiast MD/SMD większe niż 0 faworyzuje placebo. RR mniejsze niż 1 faworyzuje lek, natomiast RR większe niż 1 faworyzuje placebo.

ARY – arypiprazol; BRE – brekspiprazol; CI – przedział ufności; KAR - kariprazyna; KWE - kwetiapina; LUR - lurazydon; MD - średnia różnica; OLA – olanzapina; p – poziom istotności statystycznej; RR – ryzyko względne; SMD – standaryzowana średnia różnica; ZYP - zyprazydon.

3 Analiza ekonomiczna (AE)

Uwaga 5

AE nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 i 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: AE zawiera oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnych tj. analizę minimalizacji kosztów. Biorąc jednak pod uwagę, iż w ramach AKL nie przedstawiono badań potwierdzających fakt równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologiami opcjonalnymi, przy czym wyniki przedstawionych przeglądów systematycznych wskazują na IS różnice w zakresie części punktów końcowych, zasadnym wydaje się przedstawienie oszacowań z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności.

Odpowiedź:

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz sieciowych w populacji chorych z zaostrzeniem schizofrenii oraz w leczeniu podtrzymującym schizofrenii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy stosowaniem kariprazyny i większości komparatorów - wykazane istotne statystycznie przewagi były nieliczne i dotyczyły pojedynczych porównań. Co więcej - zależnie od badanego punktu końcowego, inny lek wykazywał korzystniejsze wyniki kliniczne. Ponadto, co podkreślano w dokumencie analizy klinicznej, kluczowy jest dobór leku przeciwpsychotycznego do indywidualnych potrzeb pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa leku. Wskazanie wyższości klinicznej wybranej technologii nie pozwala na uwzględnienie zmienności wewnątrz populacji pacjentów. W przypadku schizofrenii uwzględnienie zróżnicowanych potrzeb chorych jest niezwykle istotnym aspektem procesu terapeutycznego (co było jednym z argumentów dla wydania pozytywnej rekomendacji przez m.in. CADTH w 2024 r. - patrz odpowiedź do uwagi 1). Należy mieć też na uwadze, że w niniejszej analizie porównywano leki z tej samej grupy (atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki II generacji) często traktowane w wytycznych klinicznych zbiorczo, bez wyszczególniania żadnego leku (z wyjątkiem klozapiny), co również świadczy o ich porównywalności.

Podobne podejście, tj. założenie terapeutycznej równorzędności w grupie leków przeciwpsychotycznych II generacji i porównanie kosztów leków w ramach analizy minimalizacji kosztów, zastosowano w analizach dla brekspiprazolu w takim samym wskazaniu, jak wnioskowane - proces zakończył się pozytywną rekomendacją AOTMiT i pozytywną decyzją refundacyjną (brekspiprazol refundowany od 1 kwietnia 2024 r.) - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Porównanie analiz HTA dla breksipirazolu i kariprazyny we wnioskowanym wskazaniu.

Parametr	Breksipirazol	Kariprazyna
Populacja	Dorośli chorzy ze zdiagnozowaną schizofrenią po nieskuteczności lub złej tolerancji lub w przypadku przeciwwskazań do terapii innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.	Dorośli pacjenci ze schizofrenią po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Arypiprazol • olanzapina • lurazydon • kariprazyna • rysperydon stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.	<ul style="list-style-type: none"> • Amisulpryd, • arypiprazol, • breksipirazol, • klozapina, • lurazydon, • olanzapina, • kwetiapina, • rysperydon, • sertyndol, • sulpiryd, • zyprazydon, stosowane doustnie w dawkach zgodnych z ChPL.
Wyniki kliniczne	Opracowania wtórne i badania RCT	Opracowania wtórne i badania RCT
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)
Stanowisko RP AOTMiT z 11.09.2023 r.	Pozytywne warunkowe (obniżenie ceny do ceny arypiprazolu)	W toku
Rekomendacja Prezesa AOTMiT z 13.09.2023 r.	Pozytywna warunkowa (dane poufne - warunkiem prawdopodobnie było obniżenie ceny leku)	W toku
Decyzja refundacyjna	Pozytywna - refundacja od 1 kwietnia 2024 r.	W toku

W związku z powyższym, założono terapeutyczną równorzędność kariprazyny i komparatorów we wnioskowanym wskazaniu w kontekście całościowo rozumianej skuteczności i bezpieczeństwa leków i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Uwaga 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji 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 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER, rozumianego jako najtańsza prezentacja produktu leczniczego.

Odpowiedź:

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 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia) przedstawiono w rozdz. 9.1.4 i 9.2.4 analizy ekonomicznej.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ, nie ma wymogu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER, rozumianego jako najtańsza prezentacja produktu leczniczego. Niemniej, cena zbytu netto wnioskowanej technologii stanowiąca cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER, rozumianego jako najtańsza prezentacja produktu leczniczego w złożonym raporcie w analizie podstawowej wynosiła [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANO] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w wariantcie z RSS oraz odpowiednio [REDAKTOWANO] w wariantcie bez RSS. Oszacowania po aktualizacji danych przedstawiono w rozdz. 5.1.4 i 5.2.4.

Uwaga 7

Analiza wrażliwości AE nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AE przyjęto wartość użyteczności w schizofrenii na podstawie publikacji Aceituno 2020 równą 0,73; nie testowano alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

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 wpływu na analizę, w związku z czym przedstawiono to oszacowanie ze względów formalnych i nie poddawano testowaniu w ramach analizy wrażliwości. Niemniej, w ramach niniejszego uzupełnienia dodatkowo testowano najniższą i najwyższą wartość użyteczności

raportowaną w badaniach zidentyfikowanych w ramach przeglądu, tj. 0,545 (Helter 2022) i 0,86 (Briggs 2008).

Uwaga 8

AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: koszty oszacowano wyłącznie z uwzględnieniem 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.

Jednocześnie wyniki przedstawione w AKL wskazują na istnienie różnic w zakresie w efektywności klinicznej co może przekładać się na dodatkowe koszty terapii.

Ponadto, nie rozważono możliwości stosowania analizowanych leków w terapii skojarzonej, w tym np. w skojarzeniu z kłozapiną.

Odpowiedź:

W niniejszej analizie rozważano wyłącznie doustne postacie leków, w związku z czym przyjęto, że koszty podania leków nie różnicują analizowany grup.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, w przypadku większości porównań raportowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami, a nieliczne istotne statystycznie różnice były zależne od badanego punktu końcowego, tj. inne leki wykazywały korzystniejsze wyniki kliniczne w poszczególnych punktach końcowych. Szczegółowe uzasadnienie dla założenia porównywalności analizowanych opcji terapeutycznych przedstawiono w odpowiedzi do Uwagi 5. Mając na uwadze porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków przyjęto porównywalne, nieróżnicujące analizowanych grup koszty rozpoznania i monitorowania, leczenia powikłań i działań niepożądanych. W analizach dla brekspiprazolu, które dotyczyły tego samego wskazania i w których otrzymano podobne wyniki kliniczne również uwzględniono wyłącznie koszty zakupu leków, czego nie podważono na etapie stwierdzenia niezgodności z minimalnymi wymaganiami oraz w analizie weryfikacyjnej. Przeciwnie, w analizie weryfikacyjnej uznano, że w modelu „uwzględniono [...] prawidłowy rodzaj i zakres [...] danych wejściowych do modelu”.

Zakres leków, z którymi należy porównać kariprazynę w analizowanym wskazaniu ustalono głównie na podstawie analizy weryfikacyjnej dla brekspiprazolu z 2023 r. (szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 4.2 APD Reagila), który był oceniany w takim samym wskazaniu, jak obecnie wnioskowane dla kariprazyny (AWA Rxulti). Zgodnie z opinią analityków AOTMiT, brekspiprazol powinien zostać porównany ze wszystkimi aktualnie refundowanymi w leczeniu schizofrenii doustnymi lekami II generacji, tj. z amisulprydem, arypiprazolem, kariprazyną, kłozapiną, lurazydonem, olanzapiną, kwetiapiną, rysperydonem, sertyndolem, sulpirydem i zyprazydonem - nie wymagano wówczas porównań z terapiami skojarzonymi, w tym połączeń z kłozapiną. W związku z tym, w niniejszej analizie, jako komparatory dla kariprazyny, również uznano wszystkie aktualnie refundowane w leczeniu schizofrenii doustne leki przeciwpowikłacyjne II generacji, tj.

amisulpryd, aripiprazol, brekspiprazol, kłozapina, lurazydon, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, sertyndol, sulpiryd i zyprazydon. Nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których wykazano przewagę lub równorzędność terapeutyczną kariprazyny i terapii skojarzonych w leczeniu schizofrenii, można zatem przypuszczać, że kariprazyna nie będzie zastępowała terapii skojarzonych i nie stanowią one komparatora w niniejszym raporcie. Co więcej, nie zidentyfikowano również badań, w których oceniano stosowanie kariprazyny w skojarzeniu z innymi lekami, więc kariprazyna nie powinna być stosowana w terapii skojarzonej, co znalazło również odzwierciedlenie w treści rekomendacji CADTH 2024.

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

Uwaga 9

AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W AWB w scenariuszu aktualnym oraz nowym w oszacowaniach uwzględniono jedynie pacjentów ze wskazaniem wnioskowanym, natomiast pominięto pacjentów, którzy stosują wnioskowaną technologię w ramach aktualnie refundowanego wskazania dla leku Reagila.

Dodatkowo, należy wyjaśnić czy populacja objęta przedmiotowym wnioskiem częściowo obejmuje populację pacjentów, dla których lek jest już refundowany (jeżeli tak, to w jakim stopniu).

Odpowiedź:

Kariprazyna jest obecnie jedynym w Polsce refundowanym lekiem dedykowanym w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią z pierwotnymi, przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi, u których nie występują objawy depresyjne, którego skuteczność potwierdzono w wysokiej jakości randomizowanym badaniu klinicznym w porównaniu z aktywnym komparatorem (rysperydonem). W wytycznych PTP 2019 podkreślono, iż lek ten jako jedyny ma badanie potwierdzające jego istotną statystycznie przewagę nad innym lekiem II generacji w analizowanej populacji chorych. Można zatem założyć, że w przypadku wystąpienia pierwotnych, przeważających i przetrwałych objawów negatywnych bez objawów depresyjnych lekiem pierwszego rzutu w Polsce jest kariprazyna. Z kolei wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w ostatnich liniach leczenia, tj. po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. W związku z tym założono, że populacja objęta przedmiotowym wnioskiem nie obejmuje populacji pacjentów, dla których lek jest już refundowany.

Zapewne nie można wykluczyć sytuacji, w której pierwotne, przeważające i przetrwałe objawy negatywne, u których nie występują objawy depresyjne są leczone w Polsce kariprazyną po nieskuteczności lub w przypadku przeciwwskazań do terapii pozostałymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji, jednak wydaje się, że będzie to niewielki odsetek chorych, a z powodu braku danych nie uwzględniono takiego parametru w analizie. Przyjęcie odsetka chorych aktualnie leczonych kariprazyną, którzy spełniają kryteria dla wnioskowanego wskazania spowodowałoby zmniejszenie populacji docelowej i obniżenie dodatkowych wydatków, co zaadresowano np. w ramach scenariusza minimalnego. Brak uwzględnienia odsetka chorych aktualnie leczonych kariprazyną, którzy kwalifikowaliby się do leczenia po wprowadzeniu refundacji we wnioskowanym wskazaniu jest zatem założeniem konserwatywnym analizy.

Uwaga 10

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: W analizach podano informację o kwalifikacji produktów Reagila do wspólnej grupy limitowej, przy czym nie przedstawiono stosownych wyjaśnień.

Odpowiedź:

Zgodnie z art. 15.2. Ustawy refundacyjnej do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania [...].

Opakowania kariprazyny będące przedmiotem wniosku są obecnie refundowane 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. W związku z powyższym, wymóg obecności w grupie limitowej leku posiadającego tę samą nazwę międzynarodową, niezbędny przy kwalifikacji do tej samej grupy limitowej, został spełniony.

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.

Uwaga 11

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Przejęcie rynku obecnie refundowanych leków przeciwpsychotycznych II generacji przez produkt Reagila oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD (analiza podstawowa) lub tabletek lurazydonu (analiza wrażliwości) w I i II roku refundacji.

Powyższy parametr należy przetestować w ramach analizy wrażliwości z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych.

Odpowiedź:

W ramach analizy wrażliwości dodano wariant, w którym udział kariprazyny w rynku w I roku oszacowano na podstawie danych sprzedażowych brekspiprazolu w pierwszych 4 miesiącach stosowania (na podstawie Raportów refundacyjnych za kwiecień-lipiec 2024 r.), natomiast w

II roku założono ok. 2-krotnie większy udział niż w I roku tak, jak w przypadku lurazydonu. Wyniki przedstawiono w rozdz. 6.1.1.4, 6.1.2.4, 6.2.1.4, 6.2.2.4 i 6.3.4.

5 Wyniki CMA po aktualizacji

W ramach aktualizacji uwzględniono:

- najnowsze Obwieszczenie MZ aktualne w okresie październik-grudzień 2024 r.,
- najnowszy Raport refundacyjny za okres styczeń-lipiec 2024 r.;
- nowe warianty analizy wrażliwości obejmujące:
 - ceny leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 3);
 - alternatywne użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii (najniższa raportowana wartość na poziomie 0,545 - SA 4 i najwyższa raportowana wartość na poziomie 0,86 - SA 5)

5.1 Wariant z RSS

5.1.1 Analiza podstawowa

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

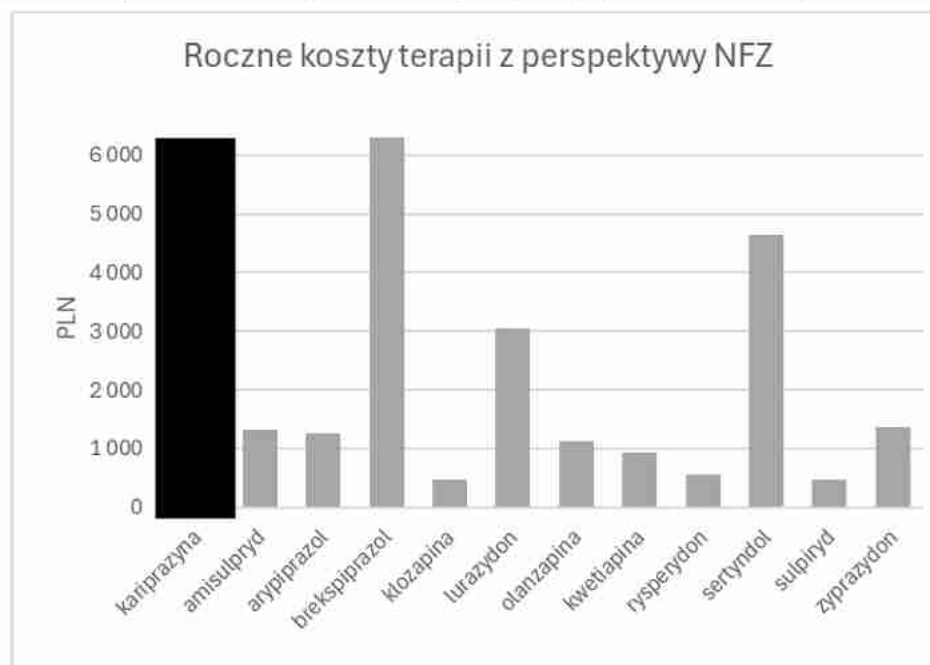
Koszty stosowania leku Reagila®, brekspiprazolu i lurazydonu z perspektywy chorego wynoszą 0 PLN, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów pacjent ponosi częściowo koszt zakupu leków.

Tab. 5. 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	1321,20	[REDACTED]	1403,81	[REDACTED]	82,61	-82,61
arypiprazol	1248,47	[REDACTED]	1309,81	[REDACTED]	61,34	-61,34
brekspiprazol	6293,19	[REDACTED]	6293,19	[REDACTED]	0,00	0,00
klozapina	461,43	[REDACTED]	642,73	[REDACTED]	181,30	-181,30
lurazydon	3042,62	[REDACTED]	3042,62	[REDACTED]	0,00	0,00
olanzapina	1120,05	[REDACTED]	1176,01	[REDACTED]	55,96	-55,96
kwetiapina	922,85	[REDACTED]	1262,48	[REDACTED]	339,63	-339,63
rysperydon	565,30	[REDACTED]	777,11	[REDACTED]	211,81	-211,81
sertyndol	4643,58	[REDACTED]	4716,14	[REDACTED]	72,56	-72,56
sulpiryd	461,71	[REDACTED]	985,63	[REDACTED]	523,92	-523,92

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
zyprazydon	1356,50	█	1395,41	█	38,91	-38,91

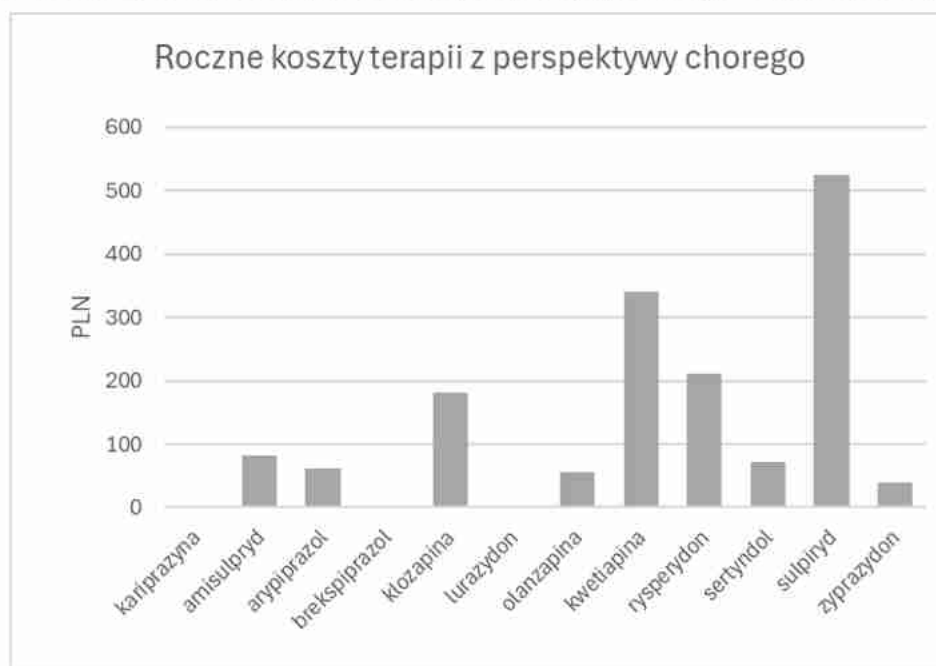
Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa z RSS.



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.



5.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 2 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 3 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.);

SA 4 - najniższa raportowana wartość użyteczności stanów zdrowia (vs średnia);

SA 5 - najwyższa raportowana wartość użyteczności stanów zdrowia (vs średnia).

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 i lurazydonem, ponieważ są to leki w pełni refundowane przez NFZ (bezpłatne dla pacjenta).

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.

W scenariuszu SA 3 średni roczny koszt leku Reagila® jest wyższy w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowanie kosztów leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. spowodowało pomijalnie małe zmiany w porównaniu do scenariusza podstawowego i nie wpłynęło na wnioskowanie z analizy.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

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

Tab. 6. 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 (koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego vs Obwieszczenie MZ)												
kariprazyna	██████	-	-	-	██████	-	-	-	0,00	-	-	-
amisulpryd	1354,75	██████	██████	-8,8%	1403,81	██████	0,00	0,0%	49,06	-49,06	33,56	-40,6%
arypiprazol	1256,37	██████	██████	-1,7%	1309,81	██████	0,00	0,0%	53,44	-53,44	7,90	-12,9%
brekspiprazol	6293,19	██████	██████	0,0%	6293,19	██████	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
klozapina	472,86	██████	██████	-0,9%	642,73	██████	0,00	0,0%	169,87	-169,87	11,42	-6,3%
lurazydon	3042,60	██████	██████	0,0%	3042,62	██████	0,00	0,0%	0,03	-0,03	-0,03	na
olanzapina	1111,85	██████	██████	1,4%	1176,01	██████	0,00	0,0%	64,16	-64,16	-8,20	14,6%
kwetiapina	1082,35	██████	██████	-20,5%	1262,48	██████	0,00	0,0%	180,13	-180,13	159,50	-47,0%
rysperydon	603,06	██████	██████	-3,3%	777,11	██████	0,00	0,0%	174,05	-174,05	37,76	-17,8%
sertyndol	4635,81	██████	██████	-0,3%	4716,14	██████	0,00	0,0%	80,33	-80,33	-7,77	10,7%
sulpiryd	612,38	██████	██████	-12,1%	985,63	██████	0,00	0,0%	373,25	-373,25	150,67	-28,8%
zyprazydon	1359,02	██████	██████	-0,7%	1395,41	██████	0,00	0,0%	36,39	-36,39	2,52	-6,5%
SA 2 (dawkowanie na podstawie tabletek vs DDD)												
kariprazyna	██████	-	-	-	██████	-	-	-	0,00	-	-	-
amisulpryd	921,97	██████	██████	91,1%	979,63	██████	██████	124,6%	57,65	-57,65	24,96	-30,2%
arypiprazol	1263,80	██████	██████	-14,8%	1325,90	██████	██████	-17,3%	62,10	-62,10	-0,75	1,2%
brekspiprazol	4078,88	██████	██████	-47,1%	4078,88	██████	██████	-47,1%	0,00	0,00	0,00	na

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 %
klozapina	119,65	██████	██████	23,4%	166,66	██████	██████	40,0%	47,01	-47,01	134,29	-74,1%
lurazydon	3008,12	██████	██████	1,3%	3008,12	██████	██████	1,3%	0,00	0,00	0,00	na
olanzapina	1137,78	██████	██████	-11,9%	1194,63	██████	██████	-13,4%	56,85	-56,85	-0,89	1,6%
kwetiapina	371,12	██████	██████	64,1%	507,70	██████	██████	159,7%	136,58	-136,58	203,05	-59,8%
rysperydon	240,33	██████	██████	24,0%	330,38	██████	██████	42,7%	90,05	-90,05	121,76	-57,5%
sertyndol	2579,95	██████	██████	-68,4%	2620,27	██████	██████	-67,8%	40,31	-40,31	32,25	-44,4%
sulpiryd	85,98	██████	██████	26,1%	183,54	██████	██████	104,6%	97,56	-97,56	426,36	-81,4%
zyprazydon	2712,99	██████	██████	-406,7%	2790,82	██████	██████	-470,9%	77,82	-77,82	-38,91	100,0%
SA 3 (marża detaliczna od stycznia 2025 r. vs 2024 r.)												
kariprazyna	██████	-	-	-	██████	-	-	-	0,00	-	-	-
amisulpryd	1322,42	██████	██████	0,0%	1405,43	██████	██████	-0,1%	83,01	-83,01	-0,40	0,5%
arypiprazol	1247,98	██████	██████	0,4%	1310,67	██████	██████	0,1%	62,69	-62,69	-1,34	2,2%
brekspiprazol	6295,20	██████	██████	0,0%	6295,20	██████	██████	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
klozapina	466,23	██████	██████	-0,3%	645,37	██████	██████	-0,1%	179,14	-179,14	2,16	-1,2%
lurazydon	3043,94	██████	██████	0,0%	3043,94	██████	██████	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
olanzapina	1116,94	██████	██████	0,8%	1176,86	██████	██████	0,1%	59,92	-59,92	-3,96	7,1%
kwetiapina	921,97	██████	██████	0,3%	1267,22	██████	██████	-0,8%	345,26	-345,26	-5,63	1,7%
rysperydon	567,43	██████	██████	-0,1%	780,33	██████	██████	-0,2%	212,90	-212,90	-1,08	0,5%
sertyndol	4645,85	██████	██████	0,0%	4718,40	██████	██████	0,0%	72,56	-72,56	0,00	0,0%

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 %
sulpiryd	466,58	■	■	-0,3%	1001,71	■	■	-2,1%	535,13	-535,13	-11,21	2,1%
zyprazydon	1357,15	■	■	0,2%	1396,06	■	■	0,2%	38,91	-38,91	0,00	0,0%

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

5.1.3 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 [REDACTED]. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 7. 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	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
arypiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
brekspiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
klozapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
lurazydon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
olanzapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
kwetiapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
rysperydon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
sertyndol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
sulpiryd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
zyprazydon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
SA 1				
amisulpryd	■	■	■	■
arypiprazol	■	■	■	■
brekspiprazol	■	■	■	■
klozapina	■	■	■	■
lurazydon	■	■	■	■
olanzapina	■	■	■	■
kwetiapina	■	■	■	■
rysperydon	■	■	■	■
sertyndol	■	■	■	■
sulpiryd	■	■	■	■
zyprazydon	■	■	■	■
SA 2				
amisulpryd	■	■	■	■
arypiprazol	■	■	■	■
brekspiprazol	■	■	■	■
klozapina	■	■	■	■
lurazydon	■	■	■	■
olanzapina	■	■	■	■
kwetiapina	■	■	■	■
rysperydon	■	■	■	■
sertyndol	■	■	■	■
sulpiryd	■	■	■	■
zyprazydon	■	■	■	■
SA 3				
amisulpryd	■	■	■	■
arypiprazol	■	■	■	■
brekspiprazol	■	■	■	■
klozapina	■	■	■	■
lurazydon	■	■	■	■
olanzapina	■	■	■	■
kwetiapina	■	■	■	■
rysperydon	■	■	■	■
sertyndol	■	■	■	■
sulpiryd	■	■	■	■
zyprazydon	■	■	■	■

5.1.4 Analiza wyników zdrowotnych i kosztów

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 5.1.1 i 5.1.2. Wyniki zdrowotne (użyteczność) w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 0,73 (Aceituno 2022), natomiast w analizie wrażliwości testowano najniższą i najwyższą wartość użyteczności raportowaną w badaniach zidentyfikowanych w ramach przeglądu, tj. 0,545 (Helter 2022) i 0,86 (Briggs 2008) (patrz rozdz. 8.5 CMA Reagila).

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

W przypadku analizy podstawowej oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości z wyjątkiem SA 2, 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. 8. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
BC			
amisulpryd	0,0006	0,001	0,009
arypiprazol	0,0006	0,203	0,012
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,415	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	0,000
olanzapina	0,0007	0,227	0,013
kwetiapina	0,0008	0,211	0,002
rysperydon	0,0013	0,343	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,270	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 1			
amisulpryd	0,0005	0,001	0,015
arypiprazol	0,0006	0,203	0,014
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0015	0,415	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	29,191
olanzapina	0,0007	0,227	0,011
kwetiapina	0,0007	0,211	0,004
rysperydon	0,0012	0,343	0,004
sertyndol	0,0002	0,056	0,009
sulpiryd	0,0012	0,270	0,002
zyprazydon	0,0005	0,191	0,020

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
SA 2			
amisulpryd	0,0008	0,001	0,013
arypiprazol	0,0006	0,201	0,012
brekspiprazol	0,0002	0,065	0,000
klozapina	0,0061	1,599	0,016
lurazydon	0,0002	0,089	0,000
olanzapina	0,0006	0,223	0,013
kwetiapina	0,0020	0,525	0,005
rysperydon	0,0030	0,806	0,008
sertyndol	0,0003	0,102	0,018
sulpiryd	0,0085	1,452	0,007
zyprazydon	0,0003	0,095	0,009
SA 3			
amisulpryd	0,0006	0,001	0,009
arypiprazol	0,0006	0,203	0,012
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,413	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	0,000
olanzapina	0,0007	0,226	0,012
kwetiapina	0,0008	0,210	0,002
rysperydon	0,0013	0,341	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,266	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 4			
amisulpryd	0,0004	0,000	0,007
arypiprazol	0,0004	0,152	0,009
brekspiprazol	0,0001	0,032	0,000
klozapina	0,0012	0,309	0,003
lurazydon	0,0002	0,065	0,000
olanzapina	0,0005	0,169	0,010
kwetiapina	0,0006	0,158	0,002
rysperydon	0,0010	0,256	0,003
sertyndol	0,0001	0,042	0,008
sulpiryd	0,0012	0,202	0,001
zyprazydon	0,0004	0,143	0,014
SA 5			
amisulpryd	0,0007	0,001	0,010
arypiprazol	0,0007	0,240	0,014
brekspiprazol	0,0001	0,050	0,000
klozapina	0,0019	0,488	0,005

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
klozapina	██████	██████	██████	██████
SA 5				
klozapina	██████	██████	██████	██████

W związku z uwagą 6 w tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów.

Tab. 10. Cena zbytu netto 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	██████	██████	██████	██████
SA 1				
klozapina	██████	██████	██████	██████
SA 2				
klozapina	-	-	██████	██████
sulpiryd	██████	██████	-	-
SA 3				
klozapina	██████	██████	██████	██████
SA 4				
klozapina	██████	██████	██████	██████
SA 5				
klozapina	██████	██████	██████	██████

5.2 Wariant bez RSS

5.2.1 Analiza podstawowa

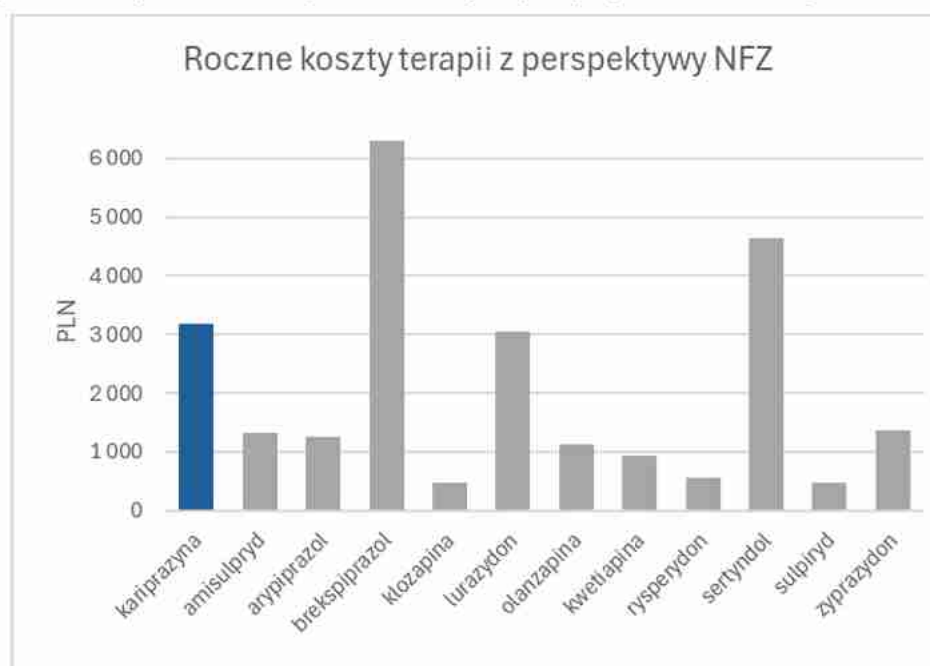
W analizie podstawowej bez RSS średni roczny koszt terapii lekiem Reagila® w przypadku przyjmowania dobowej dawki równej wartości DDD, czyli 3 mg, wyniesie 3 175,81 PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta i będzie niższy od stosowania brekspirazolu i sertyndolu oraz wyższy od stosowania pozostałych 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. 11. 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	3175,81	-	3175,81	-	0,00	-
amisulpryd	1321,20	1854,61	1403,81	1772,00	82,61	-82,61
arypiprazol	1248,47	1927,34	1309,81	1866,00	61,34	-61,34
brekspiprazol	6293,19	-3117,38	6293,19	-3117,38	0,00	0,00
kłozapina	461,43	2714,37	642,73	2533,08	181,30	-181,30
lurazydon	3042,62	133,18	3042,62	133,18	0,00	0,00
olanzapina	1120,05	2055,76	1176,01	1999,80	55,96	-55,96
kwetiapina	922,85	2252,96	1262,48	1913,33	339,63	-339,63
rysperydon	565,30	2610,51	777,11	2398,70	211,81	-211,81
sertyndol	4643,58	-1467,77	4716,14	-1540,33	72,56	-72,56
sulpiryd	461,71	2714,09	985,63	2190,17	523,92	-523,92
zyprazydon	1356,50	1819,31	1395,41	1780,40	38,91	-38,91

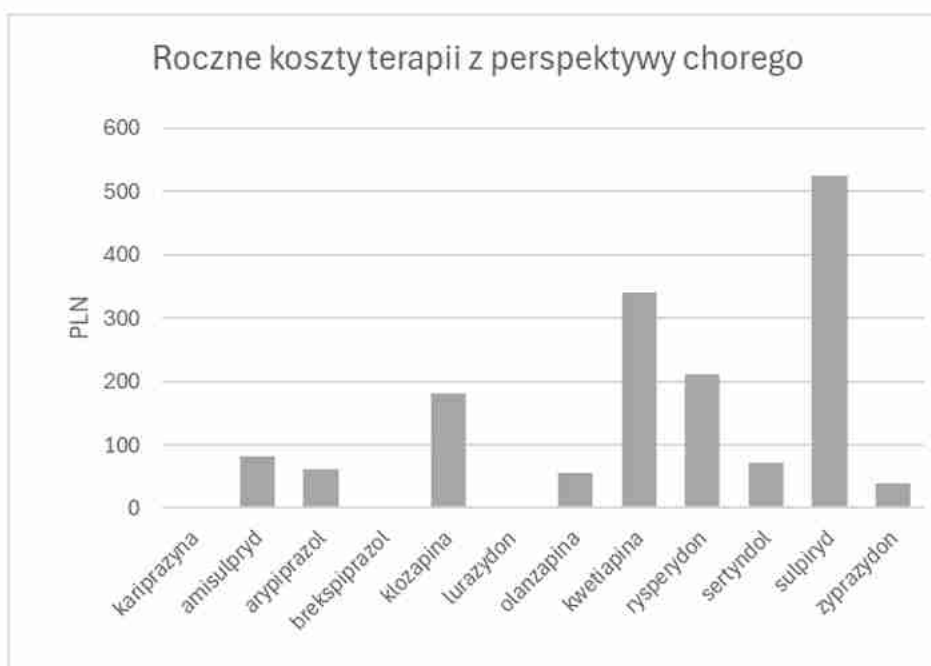
Ryc. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa bez RSS.



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.



5.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 2 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 3 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.);

SA 4 - najniższa raportowana wartość użyteczności stanów zdrowia (vs średnia);

SA 5 - najwyższa raportowana wartość użyteczności stanów zdrowia (vs średnia).

W scenariuszu SA 1 średni roczny koszt leku Reagila® wynosi tyle samo, co w analizie podstawowej, tj. 3175,81 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 olanzapiny) i chorego (z wyjątkiem olanzapiny i sertyndolu). Nie obserwowano zmian w przypadku porównania kariprazyny z brekspiprazolem i lurazydonem, ponieważ są to leki w pełni refundowane przez NFZ (bezpłatne dla pacjenta).

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.

W scenariuszu SA 3 średni roczny koszt leku Reagila® jest wyższy w porównaniu do analizy podstawowej i wynosi 3 177,15 PLN - jest niższy od brekspiprazolu i sertyndolu oraz wyższy od kosztów stosowania pozostałych komparatorów zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Oszacowanie kosztów leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. spowodowało pomijalnie małe zmiany w porównaniu do scenariusza podstawowego i nie wpłynęło na wnioskowanie z analizy.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. 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	3175,81	0,00	na	na	3175,81	0,00	na	na	0,00	0,00	na	na
amisulpryd	1354,75	1821,05	-33,56	-1,8%	1403,81	1772,00	0,00	0,0%	49,06	-49,06	33,56	-40,6%
arypiprazol	1256,37	1919,44	-7,90	-0,4%	1309,81	1866,00	0,00	0,0%	53,44	-53,44	7,90	-12,9%
brekspiprazol	6293,19	-3117,38	0,00	0,0%	6293,19	-3117,38	0,00	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
klozapina	472,86	2702,95	-11,42	-0,4%	642,73	2533,08	0,00	0,0%	169,87	-169,87	11,42	-6,3%
lurazydon	3042,60	133,21	0,03	0,0%	3042,62	133,18	0,00	0,0%	0,03	-0,03	-0,03	na
olanzapina	1111,85	2063,96	8,20	0,4%	1176,01	1999,80	0,00	0,0%	64,16	-64,16	-8,20	14,6%
kwetiapina	1082,35	2093,46	-159,50	-7,1%	1262,48	1913,33	0,00	0,0%	180,13	-180,13	159,50	-47,0%
rysperydon	603,06	2572,75	-37,76	-1,4%	777,11	2398,70	0,00	0,0%	174,05	-174,05	37,76	-17,8%
sertyndol	4635,81	-1460,00	7,77	-0,5%	4716,14	-1540,33	0,00	0,0%	80,33	-80,33	-7,77	10,7%
sulpiryd	612,38	2563,43	-150,67	-5,6%	985,63	2190,17	0,00	0,0%	373,25	-373,25	150,67	-28,8%
zyprazydon	1359,02	1816,79	-2,52	-0,1%	1395,41	1780,40	0,00	0,0%	36,39	-36,39	2,52	-6,5%
SA 2												
kariprazyna	3079,30	0,00	na	na	3079,30	0,00	na	na	0,00	0,00	na	na
amisulpryd	921,97	2157,32	302,71	16,3%	979,63	2099,67	327,67	18,5%	57,65	-57,65	24,96	-30,2%
arypiprazol	1263,80	1815,50	-111,84	-5,8%	1325,90	1753,40	-112,60	-6,0%	62,10	-62,10	-0,75	1,2%
brekspiprazol	4078,88	-999,58	2117,81	-67,9%	4078,88	-999,58	2117,81	-67,9%	0,00	0,00	0,00	na
klozapina	119,65	2959,65	245,28	9,0%	166,66	2912,64	379,56	15,0%	47,01	-47,01	134,29	-74,1%
lurazydon	3008,12	71,17	-62,01	-46,6%	3008,12	71,17	-62,01	-46,6%	0,00	0,00	0,00	na
olanzapina	1137,78	1941,52	-114,24	-5,6%	1194,63	1884,67	-115,13	-5,8%	56,85	-56,85	-0,89	1,6%

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 %
kwetiapina	371,12	2708,18	455,22	20,2%	507,70	2571,60	658,28	34,4%	136,58	-136,58	203,05	-59,8%
rysperydon	240,33	2838,97	228,46	8,8%	330,38	2748,92	350,22	14,6%	90,05	-90,05	121,76	-57,5%
sertyndol	2579,95	499,34	1967,11	-134,0%	2620,27	459,03	1999,36	-129,8%	40,31	-40,31	32,25	-44,4%
sulpiryd	85,98	2993,32	279,23	10,3%	183,54	2895,76	705,58	32,2%	97,56	-97,56	426,36	-81,4%
zyprazydon	2712,99	366,30	-1453,01	-79,9%	2790,82	288,48	-1491,92	-83,8%	77,82	-77,82	-38,91	100,0%
SA 3												
kariprazyna	3177,15	0,00	na	na	3177,15	0,00	na	na	0,00	0,00	na	na
amisulpryd	1322,42	1854,73	0,12	0,0%	1405,43	1771,72	-0,28	0,0%	83,01	-83,01	-0,40	0,5%
arypiprazol	1247,98	1929,17	1,83	0,1%	1310,67	1866,48	0,49	0,0%	62,69	-62,69	-1,34	2,2%
brekspiprazol	6295,20	-3118,05	-0,67	0,0%	6295,20	-3118,05	-0,67	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
klozapina	466,23	2710,92	-3,45	-0,1%	645,37	2531,78	-1,29	-0,1%	179,14	-179,14	2,16	-1,2%
lurazydon	3043,94	133,21	0,03	0,0%	3043,94	133,21	0,03	0,0%	0,00	0,00	0,00	na
olanzapina	1116,94	2060,22	4,46	0,2%	1176,86	2000,29	0,50	0,0%	59,92	-59,92	-3,96	7,1%
kwetiapina	921,97	2255,19	2,23	0,1%	1267,22	1909,93	-3,40	-0,2%	345,26	-345,26	-5,63	1,7%
rysperydon	567,43	2609,72	-0,79	0,0%	780,33	2396,82	-1,87	-0,1%	212,90	-212,90	-1,08	0,5%
sertyndol	4645,85	-1468,69	-0,92	0,1%	4718,40	-1541,25	-0,92	0,1%	72,56	-72,56	0,00	0,0%
sulpiryd	466,58	2710,57	-3,52	-0,1%	1001,71	2175,44	-14,73	-0,7%	535,13	-535,13	-11,21	2,1%
zyprazydon	1357,15	1820,00	0,69	0,0%	1396,06	1781,09	0,69	0,0%	38,91	-38,91	0,00	0,0%

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

5.2.3 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 **23,51-386,93 PLN**. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

- SA 1: 24,16 - 386,93 PLN;
- SA 2: 4,03 - 254,99 PLN;
- SA 3: 23,71 - 386,97 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 **33,76 - 386,93 PLN**. Uwzględniając wyniki poszczególnych analiz wrażliwości, wspomniana cena w zależności od scenariusza mieściła się w zakresie:

- SA 1: 33,76 - 386,93 PLN;
- SA 2: 8,04 - 254,99 PLN;
- SA 3: 33,83 - 386,97 PLN.

Tab. 13. 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	73,97	-61,0%	79,08	-58,3%
arypiprazol	69,49	-63,4%	73,26	-61,4%
brekspiprazol	386,93	103,9%	386,93	103,9%
klozapina	23,51	-87,6%	33,76	-82,2%
lurazydon	181,37	-4,4%	181,37	-4,4%
olanzapina	61,90	-67,4%	65,21	-65,6%
kwetiapina	50,26	-73,5%	70,33	-62,9%
rysperydon	29,38	-84,5%	41,64	-78,1%
sertyndol	282,61	48,9%	287,19	51,3%
sulpiryd	23,53	-87,6%	53,96	-71,6%
zyprazydon	76,14	-59,9%	78,56	-58,6%
SA 1				

Komparator	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Cena	Zmiana	Cena	Zmiana
amisulpryd	76,04	-59,9%	79,08	-58,3%
arypiprazol	69,95	-63,1%	73,26	-61,4%
brekspiprazol	386,93	103,9%	386,93	103,9%
klozapina	24,16	-87,3%	33,76	-82,2%
lurazydon	181,37	-4,4%	181,37	-4,4%
olanzapina	61,42	-67,6%	65,21	-65,6%
kwetiapina	59,67	-68,6%	70,33	-62,9%
rysperydon	31,53	-83,4%	41,64	-78,1%
sertyndol	282,12	48,6%	287,19	51,3%
sulpiryd	32,05	-83,1%	53,96	-71,6%
zyprazydon	76,30	-59,8%	78,56	-58,6%
SA 2				
amisulpryd	51,90	-72,7%	55,43	-70,8%
arypiprazol	72,86	-61,6%	76,83	-59,5%
brekspiprazol	254,99	34,3%	254,99	34,3%
klozapina	5,70	-97,0%	8,04	-95,8%
lurazydon	185,15	-2,4%	185,15	-2,4%
olanzapina	65,06	-65,7%	68,52	-63,9%
kwetiapina	19,08	-89,9%	27,03	-85,8%
rysperydon	11,93	-93,7%	16,76	-91,2%
sertyndol	157,22	-17,2%	159,85	-15,8%
sulpiryd	4,03	-97,9%	8,89	-95,3%
zyprazydon	165,90	-12,6%	170,99	-9,9%
SA 3				
amisulpryd	73,96	-61,0%	79,10	-58,3%
arypiprazol	69,38	-63,4%	73,23	-61,4%
brekspiprazol	386,97	103,9%	386,97	103,9%
klozapina	23,71	-87,5%	33,83	-82,2%
lurazydon	181,37	-4,4%	181,37	-4,4%
olanzapina	61,63	-67,5%	65,17	-65,7%
kwetiapina	50,12	-73,6%	70,56	-62,8%
rysperydon	29,43	-84,5%	41,75	-78,0%
sertyndol	282,67	48,9%	287,25	51,3%
sulpiryd	23,74	-87,5%	54,82	-71,1%
zyprazydon	76,11	-59,9%	78,52	-58,6%

5.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Koszty stosowania poszczególnych terapii przedstawiono w rozdziale 5.2.1 i 5.2.2. Wyniki zdrowotne (użyteczność) w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 0,73 (Aceituno 2022),

natomiast w analizie wrażliwości testowano najniższą i najwyższą wartość użyteczności raportowaną w badaniach zidentyfikowanych w ramach przeglądu, tj. 0,545 (Helter 2022) i 0,86 (Briggs 2008) (patrz rozdz. 8.5 CMA Reagila).

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

W przypadku analizy podstawowej oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości z wyjątkiem SA 2, 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. 14. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
BC			
amisulprzyd	0,0006	0,001	0,009
arypiprazol	0,0006	0,203	0,012
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,415	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	0,000
olanzapina	0,0007	0,227	0,013
kwetiapina	0,0008	0,211	0,002
rysperydon	0,0013	0,343	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,270	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 1			
amisulprzyd	0,0005	0,001	0,015
arypiprazol	0,0006	0,203	0,014
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0015	0,415	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	29,191
olanzapina	0,0007	0,227	0,011
kwetiapina	0,0007	0,211	0,004
rysperydon	0,0012	0,343	0,004
sertyndol	0,0002	0,056	0,009
sulpiryd	0,0012	0,270	0,002
zyprazydon	0,0005	0,191	0,020
SA 2			
amisulprzyd	0,0008	0,001	0,013
arypiprazol	0,0006	0,201	0,012
brekspiprazol	0,0002	0,065	0,000

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
klozapina	0,0061	1,599	0,016
lurazydon	0,0002	0,089	0,000
olanzapina	0,0006	0,223	0,013
kwetiapina	0,0020	0,525	0,005
rysperydon	0,0030	0,806	0,008
sertyndol	0,0003	0,102	0,018
sulpiryd	0,0085	1,452	0,007
zyprazydon	0,0003	0,095	0,009
SA 3			
amisulpryd	0,0006	0,001	0,009
arypiprazol	0,0006	0,203	0,012
brekspiprazol	0,0001	0,042	0,000
klozapina	0,0016	0,413	0,004
lurazydon	0,0002	0,088	0,000
olanzapina	0,0007	0,226	0,012
kwetiapina	0,0008	0,210	0,002
rysperydon	0,0013	0,341	0,003
sertyndol	0,0002	0,056	0,010
sulpiryd	0,0016	0,266	0,001
zyprazydon	0,0005	0,191	0,019
SA 4			
amisulpryd	0,0004	0,000	0,007
arypiprazol	0,0004	0,152	0,009
brekspiprazol	0,0001	0,032	0,000
klozapina	0,0012	0,309	0,003
lurazydon	0,0002	0,065	0,000
olanzapina	0,0005	0,169	0,010
kwetiapina	0,0006	0,158	0,002
rysperydon	0,0010	0,256	0,003
sertyndol	0,0001	0,042	0,008
sulpiryd	0,0012	0,202	0,001
zyprazydon	0,0004	0,143	0,014
SA 5			
amisulpryd	0,0007	0,001	0,010
arypiprazol	0,0007	0,240	0,014
brekspiprazol	0,0001	0,050	0,000
klozapina	0,0019	0,488	0,005
lurazydon	0,0003	0,103	0,000
olanzapina	0,0008	0,267	0,015
kwetiapina	0,0009	0,249	0,003
rysperydon	0,0015	0,404	0,004

Wariant analizy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa chorego
sertyndol	0,0002	0,067	0,012
sulpiryd	0,0019	0,318	0,002
zyprazydon	0,0006	0,225	0,022

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:

- 25,39 PLN w scenariuszach BC, SA 4 i SA 5 (cena niższa o 87,6%);
- 26,09 PLN w scenariuszu SA 1 (cena niższa o 87,3%);
- 25,61 PLN w scenariuszu SA 3 (cena niższa o 87,5%).

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:

- 36,46 PLN w scenariuszach BC, SA 1, SA 4 i SA 5 (cena niższa o 82,2%);
- 8,68 PLN w scenariuszu SA 2 (cena niższa o 95,8%);
- 36,54 PLN w scenariuszu SA 3 (cena niższa o 82,2%).

Tab. 15. 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	25,39	-87,6%	36,46	-82,2%
SA 1				
klozapina	26,09	-87,3%	36,46	-82,2%
SA 2				
klozapina	nd	nd	8,68	-95,8%
sulpiryd	4,35	-97,9%	nd	nd
SA 3				
klozapina	25,61	-87,5%	36,54	-82,2%
SA 4				
klozapina	25,39	-87,6%	36,46	-82,2%
SA 5				
klozapina	25,39	-87,6%	36,46	-82,2%

W związku z uwagą 6 w tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów.

Tab. 16. Cena zbytu netto 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	23,51	-87,6%	33,76	-82,2%
SA 1				
klozapina	24,16	-87,3%	33,76	-82,2%
SA 2				
klozapina	nd	nd	8,04	-95,7%
sulpiryd	4,03	-97,9%	nd	nd
SA 3				
klozapina	23,71	-87,5%	33,83	-82,1%
SA 4				
klozapina	23,51	-87,6%	33,76	-82,2%
SA 5				
klozapina	23,51	-87,6%	33,76	-82,2%

6 Wyniki BIA po aktualizacji

W ramach aktualizacji uwzględniono:

- najnowsze Obwieszczenie MZ aktualne na okres październik-grudzień 2024 r.,
- najnowszy Raport refundacyjny za okres styczeń-lipiec 2024 r.;
- nowe warianty analizy wrażliwości obejmujące:
 - alternatywny udział kariprazyny w rynku w I i II roku na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu - SA 4,
 - ceny leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. - SA 5.

6.1 Wariant z RSS

6.1.1 Perspektywa NFZ

6.1.1.1 Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 112,3 mln PLN w I roku analizy i 124,2 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE]

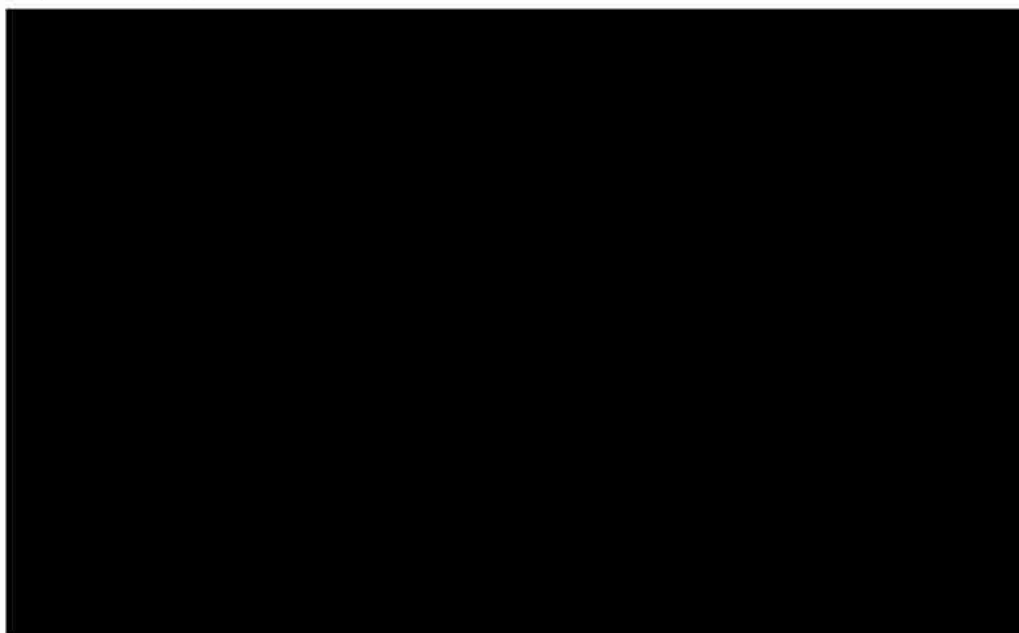
Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	████████	████████	████████	████████
amisulprzyd	7 690 151	7 359 877	7 477 702	6 947 850	-212 448	-412 026
arypiprazol	15 852 205	15 171 390	15 414 272	14 322 054	-437 933	-849 337
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	3 283 250	3 142 242	3 192 546	2 966 330	-90 703	-175 911
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	30 791 574	29 469 148	29 940 925	27 819 384	-850 649	-1 649 765
kwetiapina	9 313 986	8 913 972	9 056 678	8 414 944	-257 308	-499 029
rysperydon	6 988 287	6 688 157	6 795 229	6 313 735	-193 059	-374 422
sertyndol	579 019	554 152	563 023	523 129	-15 996	-31 023
sulpiryd	766 539	733 618	745 362	692 548	-21 176	-41 070
zyprazydon	514 018	491 942	499 818	464 402	-14 200	-27 540
SUMA	112 251 385	124 226 863	████████	████████	████████	████████

Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy z RSS.



6.1.1.2 Wariant minimalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 108,9 mln PLN w I i 121,7 mln PLN II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

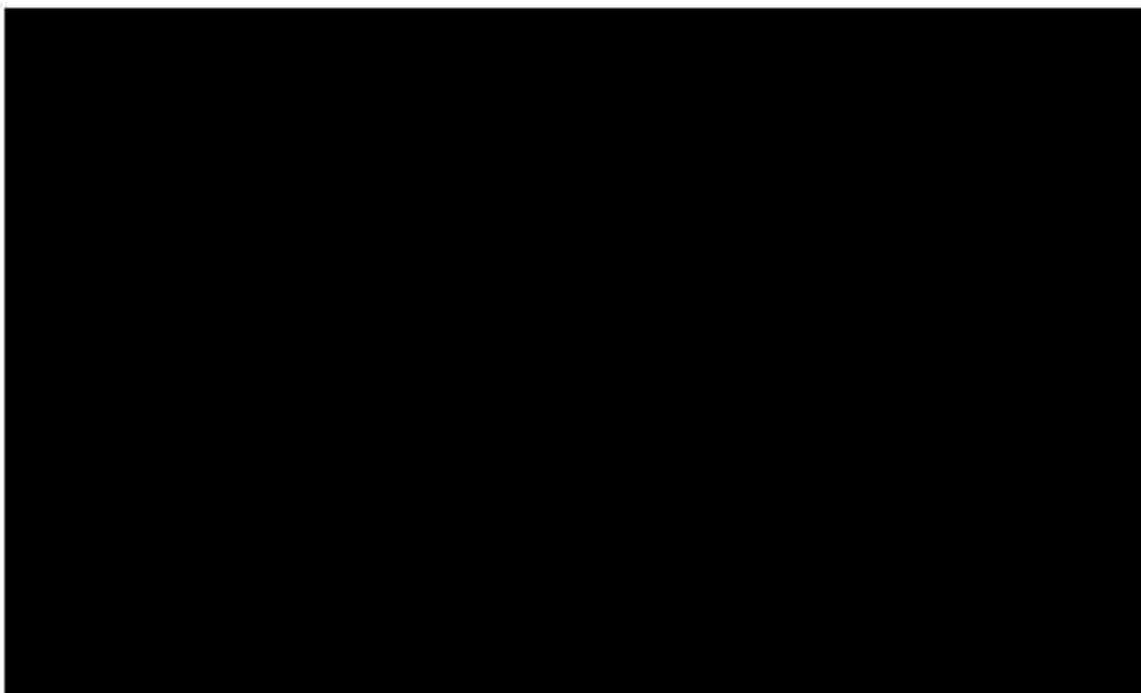
W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki są niższe o 7,0% w I roku i 8,2% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	████████	████████	████████	████████
amisulpryd	7 347 899	7 108 511	7 144 905	6 710 557	-202 993	-397 954
arypiprazol	15 146 699	14 653 233	14 728 256	13 832 904	-418 443	-820 329
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	3 137 128	3 034 923	3 050 461	2 865 020	-86 666	-169 903
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	29 421 187	28 462 671	28 608 397	26 869 252	-812 790	-1 593 419
kwetiapina	8 899 465	8 609 528	8 653 608	8 127 543	-245 857	-481 985
rysperydon	6 677 272	6 459 732	6 492 805	6 098 099	-184 466	-361 634
sertyndol	553 250	535 225	537 966	505 262	-15 284	-29 963
sulpiryd	732 424	708 562	712 190	668 895	-20 234	-39 667
zyprazydon	491 141	475 141	477 573	448 541	-13 568	-26 600
SUMA	108 878 819	121 749 892	████████	████████	████████	████████

Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny z RSS.



6.1.1.3 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 116,9 mln PLN w I i 129,7mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

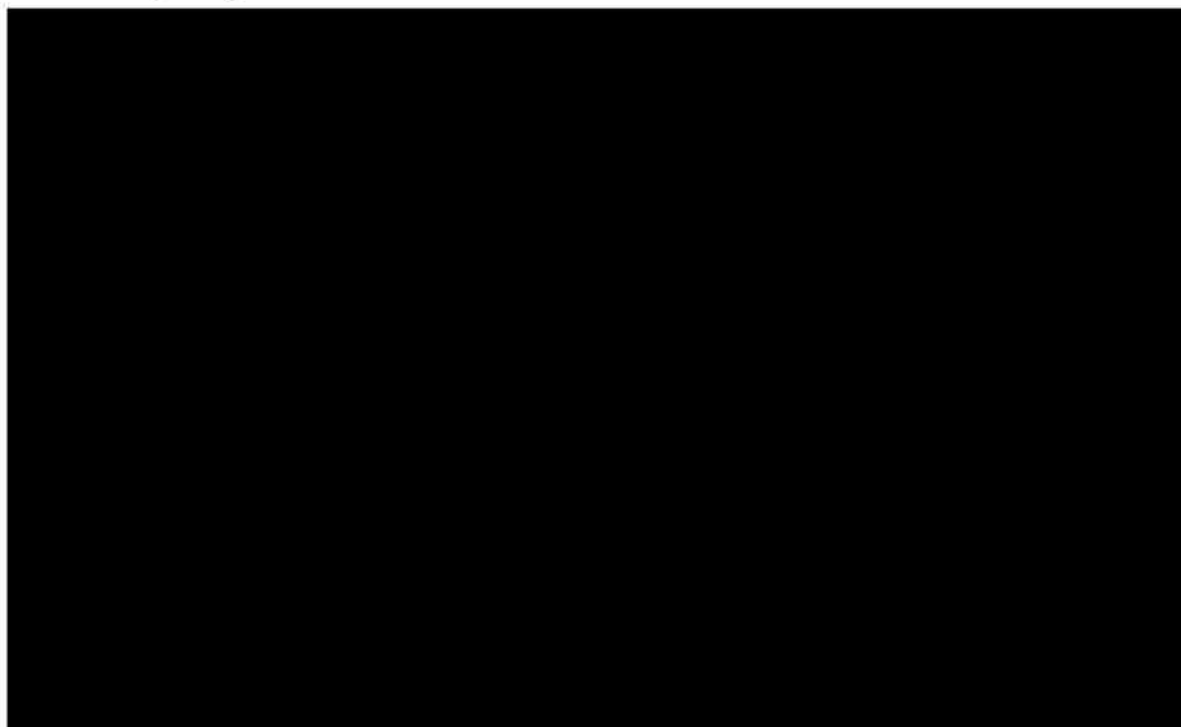
W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki są wyższe o 9,5% w I roku i 18,2% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	████████	████████	████████	████████
amisulpryd	8 158 136	7 918 748	7 932 759	7 475 435	-225 377	-443 313
arypiprazol	16 816 894	16 323 428	16 352 310	15 409 597	-464 584	-913 831
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	3 483 052	3 380 847	3 386 829	3 191 578	-96 223	-189 269
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	32 665 400	31 706 885	31 762 985	29 931 845	-902 415	-1 775 039
kwetiapina	9 880 790	9 590 854	9 607 824	9 053 931	-272 967	-536 923
rysperydon	7 413 561	7 196 021	7 208 754	6 793 168	-204 807	-402 853
sertyndol	614 255	596 231	597 286	562 852	-16 969	-33 379
sulpiryd	813 187	789 325	790 721	745 136	-22 465	-44 189
zyprazydon	545 299	529 298	530 234	499 666	-15 064	-29 632
SUMA	116 862 930	129 734 003	████████	████████	████████	████████

Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny z RSS.



6.1.1.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - udział w rynku komparatorów na podstawie Raportu refundacyjnego (vs E-ZDROWIE 2021);

SA 2 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 3 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 4 - udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (vs lurazydon);

SA 5 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.).

Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi wydatkami z perspektywy NFZ.

Zastosowanie udziału w rynku komparatorów zgodnie z raportem refundacyjnym (SA 1) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 15,8% w I roku i 26,7% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie kosztów komparatora zgodnie z kwotą refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 2) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 6,9% w I roku i 10,5% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA3) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 54,7% w I roku i 93,6% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

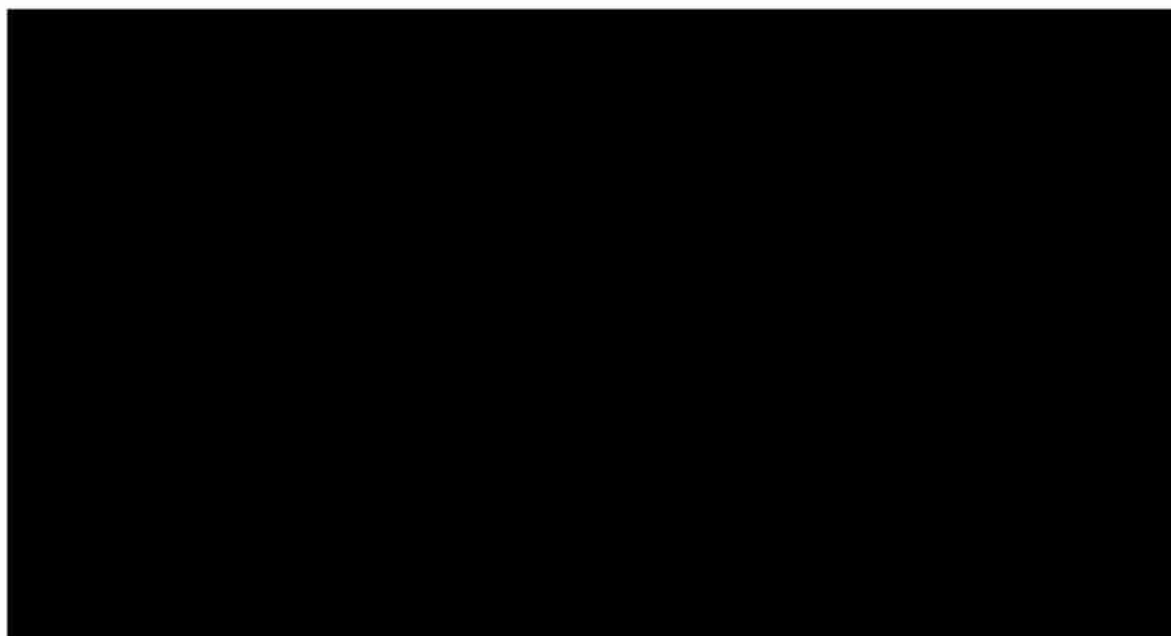
Oszacowanie udziału w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (SA 4) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 37,6% w I roku i 18,2% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie cen leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 5) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 0,4% w I roku i 0,5% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Tab. 20. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości z RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	██████████	-	██████████	-
SA 1	██████████	15,8%	██████████	26,7%
SA 2	██████████	-6,9%	██████████	-10,5%
SA 3	██████████	54,7%	██████████	93,6%
SA 4	██████████	-37,6%	██████████	-18,2%
SA 5	██████████	0,4%	██████████	0,5%

Ryc. 10. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości z RSS.



6.1.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

6.1.2.1Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 123,3 mln PLN w I i 134,8 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANO]

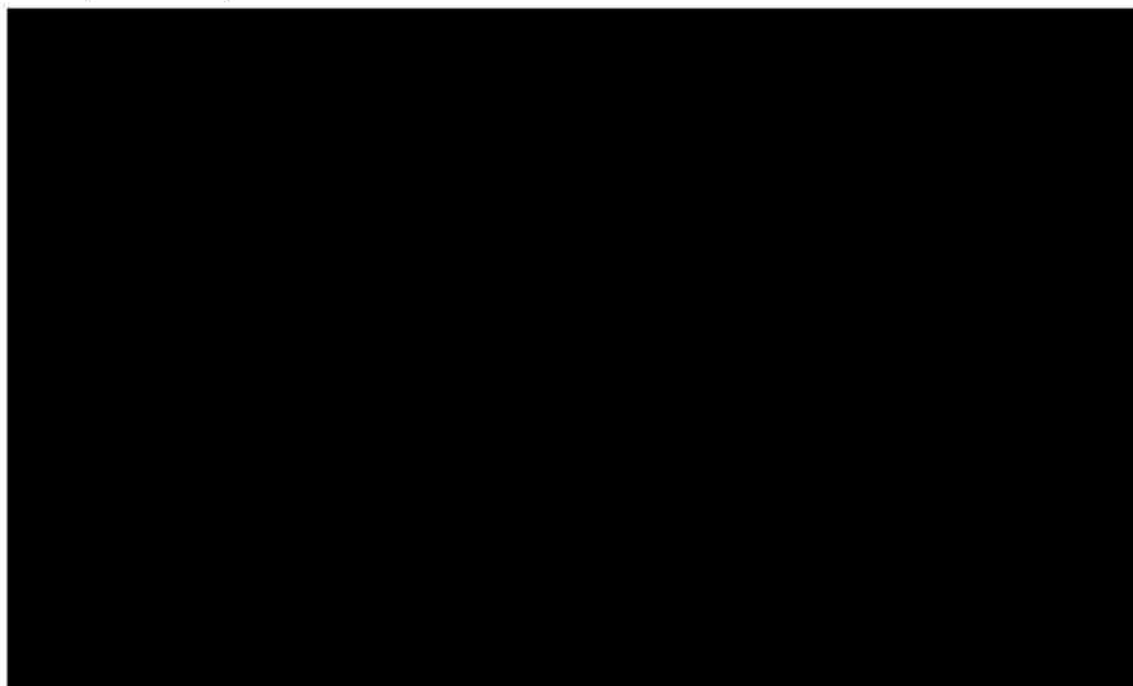
Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant podstawowy z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	████████	████████	████████	████████
amisulpryd	8 171 017	7 820 091	7 945 284	7 382 301	-225 733	-437 790
arypiprazol	16 631 112	15 916 845	16 171 661	15 025 776	-459 451	-891 069
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 573 229	4 376 820	4 446 889	4 131 793	-126 340	-245 027
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	32 330 055	30 941 555	31 436 904	29 209 361	-893 151	-1 732 194
kwetiapina	12 741 746	12 194 518	12 389 742	11 511 835	-352 004	-682 683
rysperydon	9 606 725	9 194 139	9 341 330	8 679 425	-265 396	-514 713
sertyndol	588 067	562 811	571 821	531 303	-16 246	-31 508
sulpiryd	1 636 350	1 566 073	1 591 144	1 478 400	-45 206	-87 673
zyprazydon	528 763	506 054	514 155	477 723	-14 608	-28 330
SUMA	123 279 419	134 781 269	████████	████████	████████	████████

Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant podstawowy z RSS.



6.1.2.2 Wariant minimalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 119,4 mln PLN w I i 131,9 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

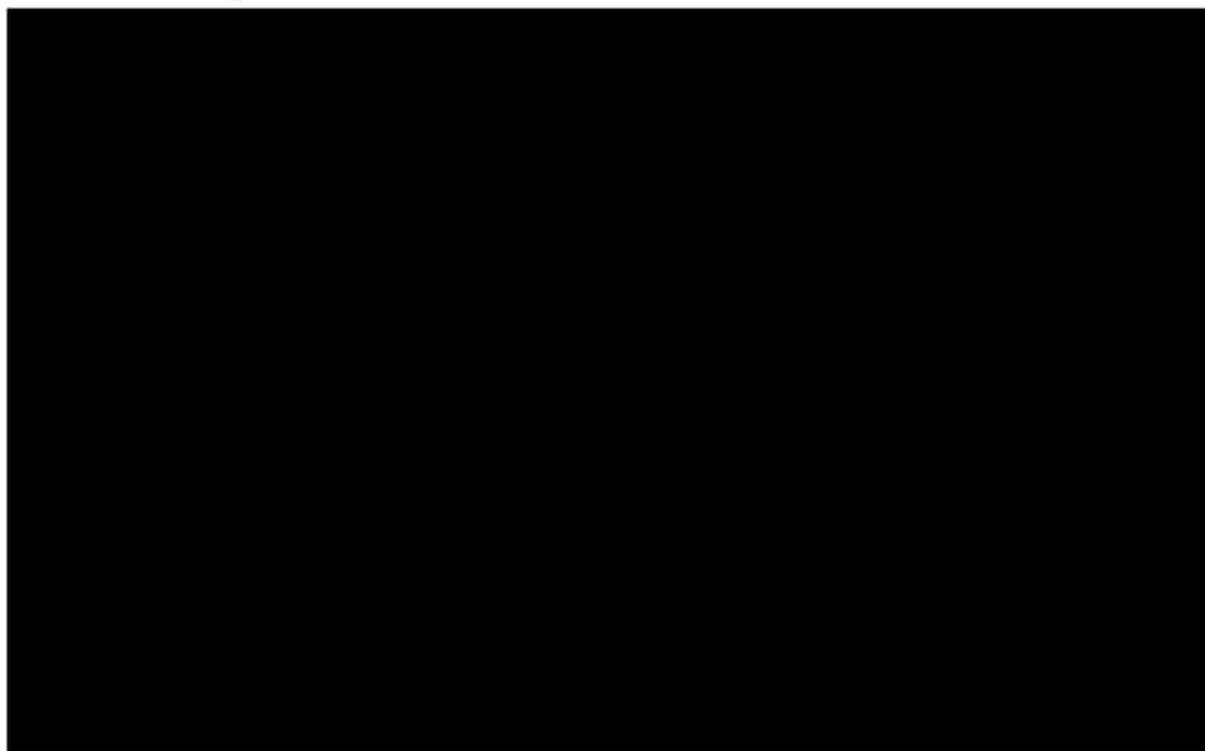
W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki są niższe o 8,1% w I roku i 12,3% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant minimalny z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	■	■	■	■
amisulpryd	7 807 364	7 553 007	7 591 678	7 130 169	-215 686	-422 838
arypiprazol	15 890 940	15 373 228	15 451 937	14 512 592	-439 003	-860 636
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 369 697	4 227 336	4 248 979	3 990 678	-120 717	-236 658
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	30 891 197	29 884 790	30 037 796	28 211 756	-853 401	-1 673 033
kwetiapina	12 174 671	11 778 031	11 838 333	11 118 664	-336 338	-659 367
rysperydon	9 179 175	8 880 126	8 925 591	8 382 992	-253 584	-497 134
sertyndol	561 895	543 589	546 372	513 157	-15 523	-30 432
sulpiryd	1 563 524	1 512 586	1 520 330	1 427 907	-43 194	-84 679
zyprazydon	505 230	488 770	491 273	461 407	-13 957	-27 363
SUMA	119 416 048	131 943 827	■	■	■	■

Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant minimalny z RSS.



6.1.2.3 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 128,6 mln PLN w I i 141,1 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

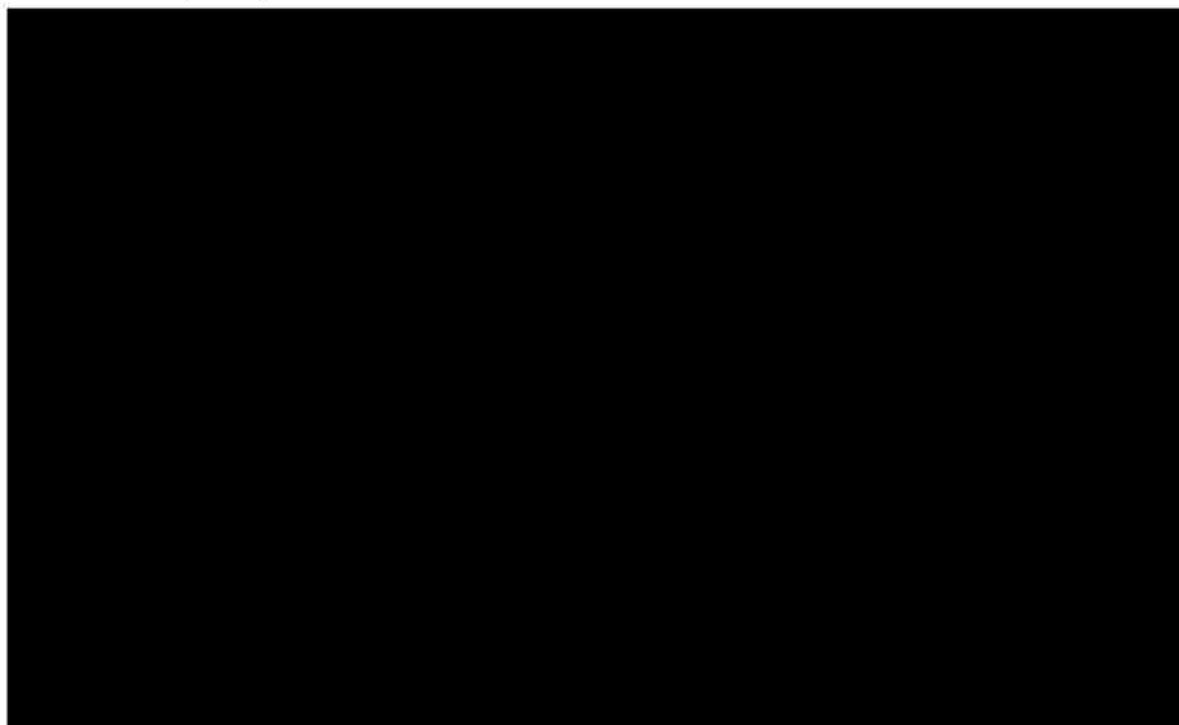
W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki są wyższe o 11,0% w I roku i 27,5% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariancie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant maksymalny z RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	■	■	■	■
amisulpryd	8 668 266	8 413 909	8 428 796	7 942 875	-239 470	-471 034
arypiprazol	17 643 201	17 125 489	17 155 790	16 166 757	-487 411	-958 732
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 851 534	4 709 173	4 717 505	4 445 541	-134 029	-263 633
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	34 297 505	33 291 098	33 350 002	31 427 370	-947 503	-1 863 728
kwetiapina	13 517 147	13 120 507	13 143 722	12 385 985	-373 425	-734 522
rysperydon	10 191 344	9 892 295	9 909 798	9 338 497	-281 546	-553 798
sertyndol	623 854	605 548	606 619	571 647	-17 235	-33 900
sulpiryd	1 735 930	1 684 992	1 687 974	1 590 662	-47 957	-94 331
zyprazydon	560 941	544 481	545 444	513 999	-15 497	-30 482
SUMA	128 562 077	141 089 857	■	■	■	■

Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant maksymalny z RSS.



6.1.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - udział w rynku komparatorów na podstawie Raportu refundacyjnego (vs E-ZDROWIE 2021);

SA 2 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 3 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 4 - udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (vs lurazydon);

SA 5 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.).

Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Zastosowanie udziału w rynku komparatorów zgodnie z raportem refundacyjnym (SA 1) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 22,0% w I roku i 48,5% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie kosztów komparatora zgodnie z kwotą refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 2) nie miało wpływu na oszacowania dodatkowych wydatków w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA3) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 97,2% w I roku i 214,8% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

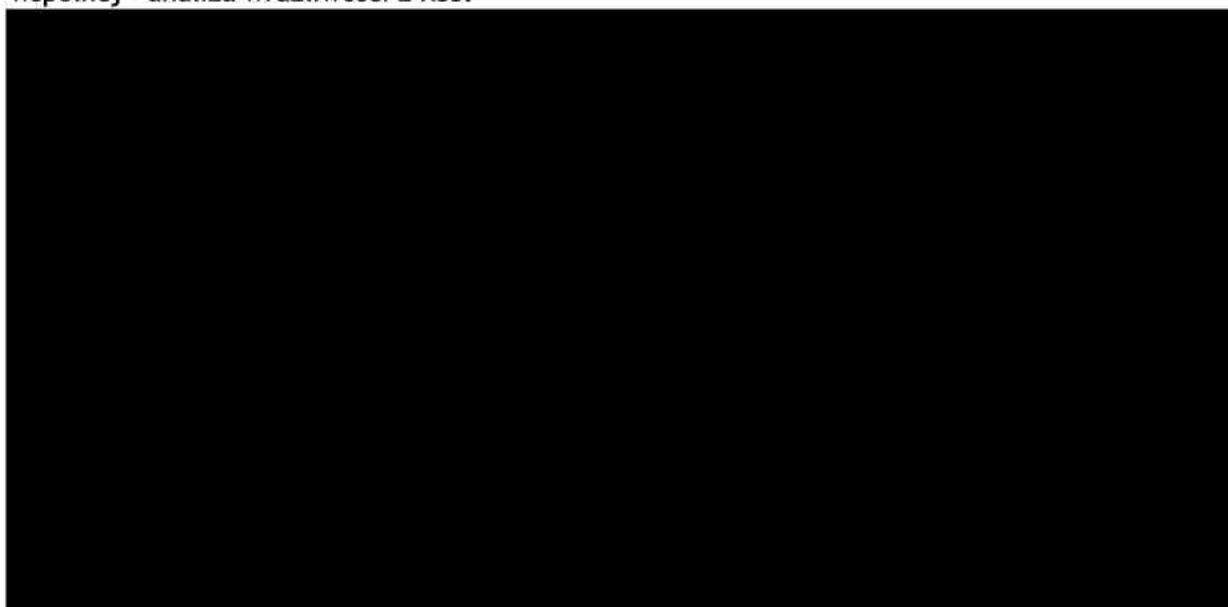
Oszacowanie udziału w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (SA 4) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 34,1% w I roku i wzrost dodatkowych wydatków o 5,1% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie cen leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 5) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 0,3% w I roku i 0,6% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Tab. 24. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości z RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	████████	-	████████	-
SA 1	████████	22,0%	████████	48,5%
SA 2	████████	0,0%	████████	0,0%
SA 3	████████	97,2%	████████	214,8%
SA 4	████████	-34,1%	████████	5,1%
SA 5	████████	-0,3%	████████	-0,6%

Ryc. 14. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości z RSS.



6.2 Wariant bez RSS

6.2.1 Perspektywa NFZ

6.2.1.1 Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 112,3 mln PLN w I roku analizy i 124,2 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 116,8 mln PLN i 132,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 7,6 mln PLN i 15,3 mln PLN (6,5% i 11,6% kosztów całkowitych).

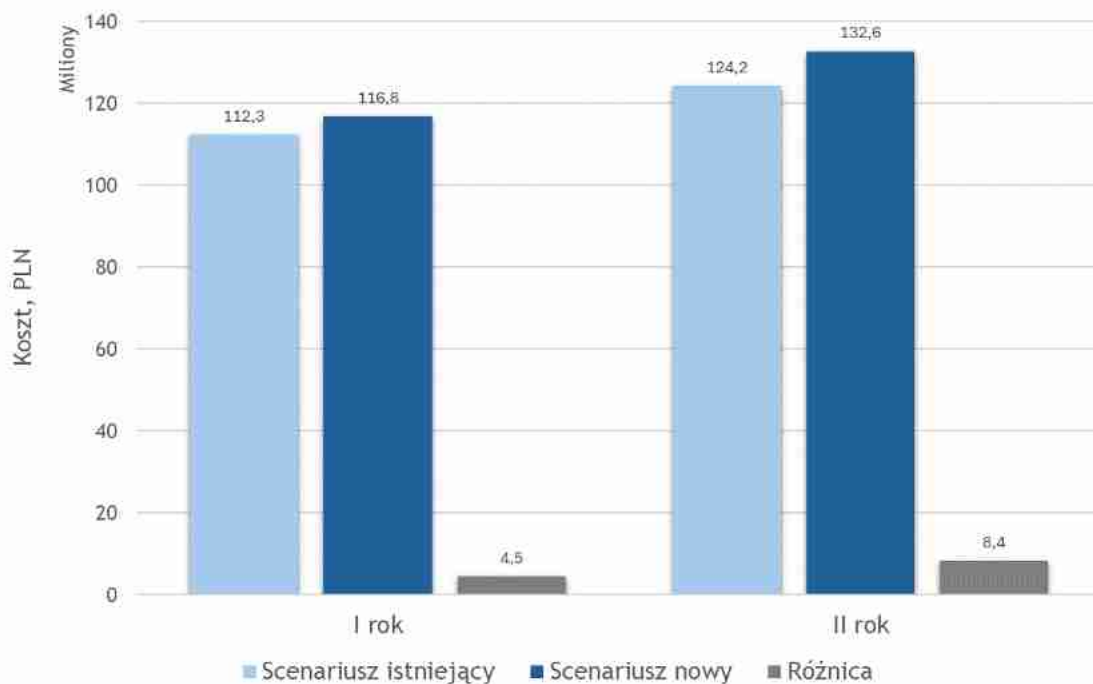
Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,5 mln PLN w I i 8,4 mln PLN w II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	7 646 787	15 332 485	7 646 787	15 332 485
amisulpryd	7 690 151	7 359 877	7 477 702	6 947 850	-212 448	-412 026
arypiprazol	15 852 205	15 171 390	15 414 272	14 322 054	-437 933	-849 337
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
kłozapina	3 283 250	3 142 242	3 192 546	2 966 330	-90 703	-175 911
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	30 791 574	29 469 148	29 940 925	27 819 384	-850 649	-1 649 765
kwetiapina	9 313 986	8 913 972	9 056 678	8 414 944	-257 308	-499 029
rysperydon	6 988 287	6 688 157	6 795 229	6 313 735	-193 059	-374 422
sertyndol	579 019	554 152	563 023	523 129	-15 996	-31 023
sulpiryd	766 539	733 618	745 362	692 548	-21 176	-41 070
zyprazydon	514 018	491 942	499 818	464 402	-14 200	-27 540
SUMA	112 251 385	124 226 863	116 797 113	132 604 783	4 545 728	8 377 921

Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy bez RSS.



6.2.1.2 Wariant minimalny

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 108,9 mln PLN w I i 121,7 mln PLN II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 113,2 mln PLN i 129,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 7,3 mln PLN i 14,9 mln PLN (6,5% i 11,5% kosztów całkowitych).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,3 mln PLN i 8,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

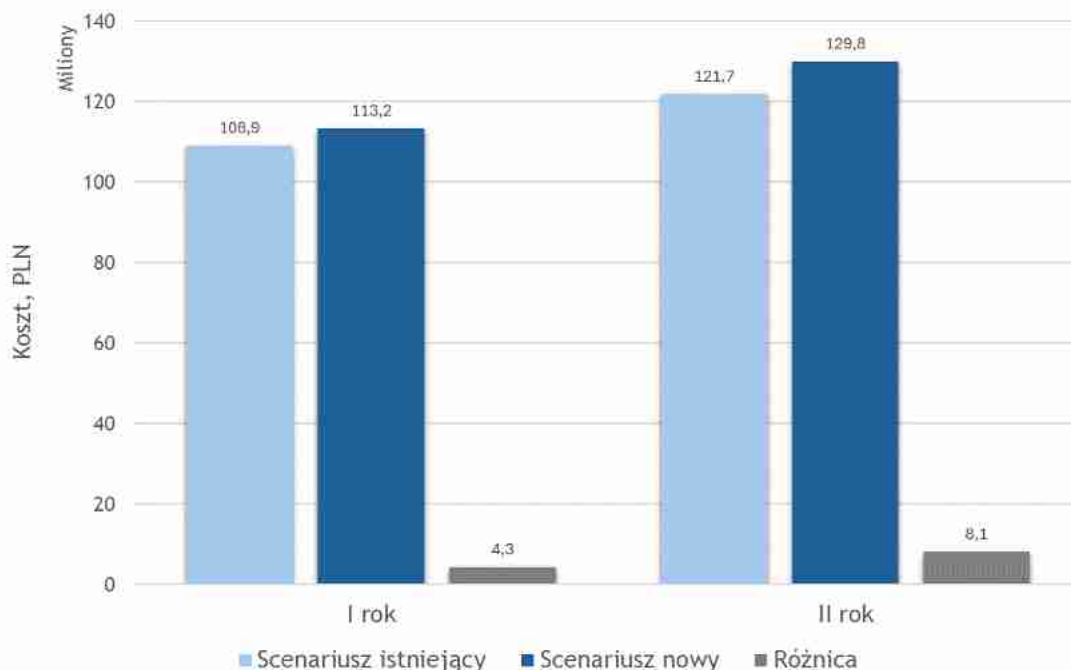
W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki są niższe o 4,6% w I roku i 3,7% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 26. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	7 343 226	14 880 689	7 343 226	14 880 689
amisulpryd	7 347 899	7 108 511	7 144 905	6 710 557	-202 993	-397 954
arypiprazol	15 146 699	14 653 233	14 728 256	13 832 904	-418 443	-820 329
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	3 137 128	3 034 923	3 050 461	2 865 020	-86 666	-169 903
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	29 421 187	28 462 671	28 608 397	26 869 252	-812 790	-1 593 419
kwetiapina	8 899 465	8 609 528	8 653 608	8 127 543	-245 857	-481 985
rysperydon	6 677 272	6 459 732	6 492 805	6 098 099	-184 466	-361 634
sertyndol	553 250	535 225	537 966	505 262	-15 284	-29 963
sulpiryd	732 424	708 562	712 190	668 895	-20 234	-39 667
zyprazydon	491 141	475 141	477 573	448 541	-13 568	-26 600
SUMA	108 878 819	121 749 892	113 214 157	129 814 684	4 335 338	8 064 793

Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny bez RSS.



6.2.1.3 Wariant maksymalny

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 116,9 mln PLN w I i 129,7 mln PLN w II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 121,7 mln PLN i 138,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 8,1 mln PLN i 16,3 mln PLN (6,6% i 11,8% kosztów całkowitych).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,8 mln PLN i 9,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

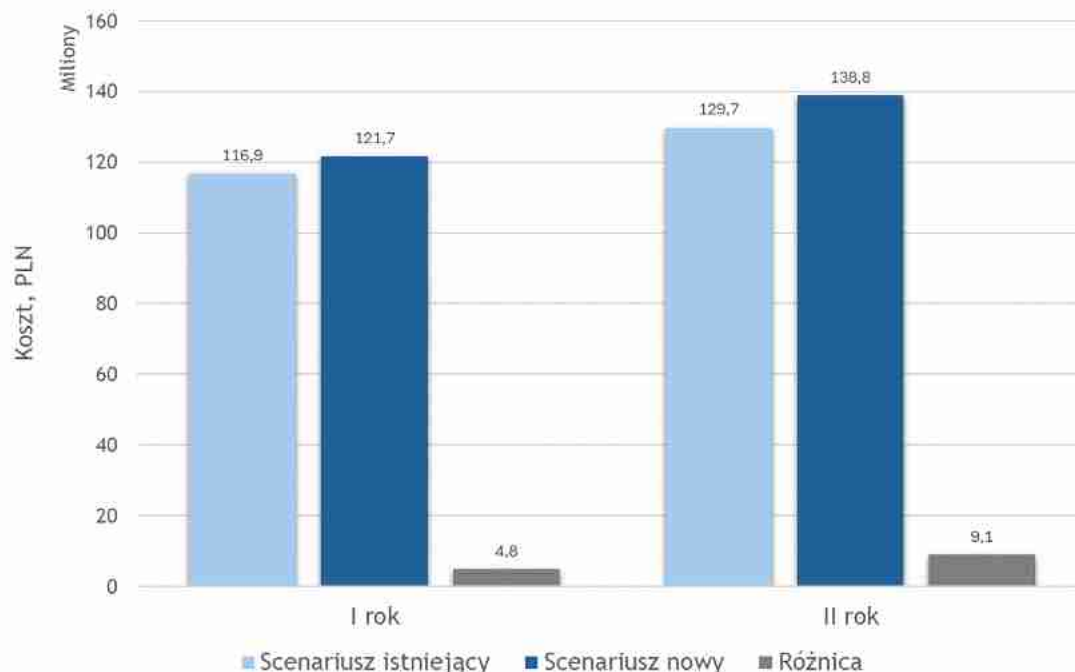
W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki są wyższe o 6,3% w I roku i 8,3% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	8 061 867	16 336 979	8 061 867	16 336 979
amisulpryd	8 158 136	7 918 748	7 932 759	7 475 435	-225 377	-443 313
arypiprazol	16 816 894	16 323 428	16 352 310	15 409 597	-464 584	-913 831
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
kłozapina	3 483 052	3 380 847	3 386 829	3 191 578	-96 223	-189 269
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	32 665 400	31 706 885	31 762 985	29 931 845	-902 415	-1 775 039
kwetiapina	9 880 790	9 590 854	9 607 824	9 053 931	-272 967	-536 923
rysperydon	7 413 561	7 196 021	7 208 754	6 793 168	-204 807	-402 853
sertyndol	614 255	596 231	597 286	562 852	-16 969	-33 379
sulpiryd	813 187	789 325	790 721	745 136	-22 465	-44 189
zyprazydon	545 299	529 298	530 234	499 666	-15 064	-29 632
SUMA	116 862 930	129 734 003	121 696 340	138 808 113	4 833 410	9 074 110

Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny bez RSS.



6.2.1.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - udział w rynku komparatorów na podstawie Raportu refundacyjnego (vs E-ZDROWIE 2021);

SA 2 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 3 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 4 - udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspirazolu (vs lurazydon);

SA 5 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.).

Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi wydatkami z perspektywy z NFZ.

Zastosowanie udziału w rynku komparatorów zgodnie z raportem refundacyjnym (SA 1) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 3,5% w I roku i 4,0% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie kosztów komparatora zgodnie z kwotą refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 2) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 1,5% w I roku i 1,6% II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA3) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 19,0% w I roku i 17,4% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie udziału w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (SA 4) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 44,5% w I roku i 42,2% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie cen leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 5) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 0,1% w I roku i 0,1% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Tab. 28. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości bez RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	4 545 728	-	8 377 921	-
SA 1	4 703 185	3,5%	8 716 385	4,0%
SA 2	4 477 271	-1,5%	8 245 153	-1,6%
SA 3	5 409 969	19,0%	9 836 435	17,4%
SA 4	2 523 140	-44,5%	4 845 355	-42,2%
SA 5	4 549 251	0,1%	8 384 659	0,1%

Ryc. 18. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości bez RSS.



6.2.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

6.2.2.1 Wariant podstawowy

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 123,3 mln PLN w I i 134,8 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 127,5 mln PLN i 142,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 7,6 mln PLN i 15,3 mln PLN (6,0% i 10,8% kosztów całkowitych).

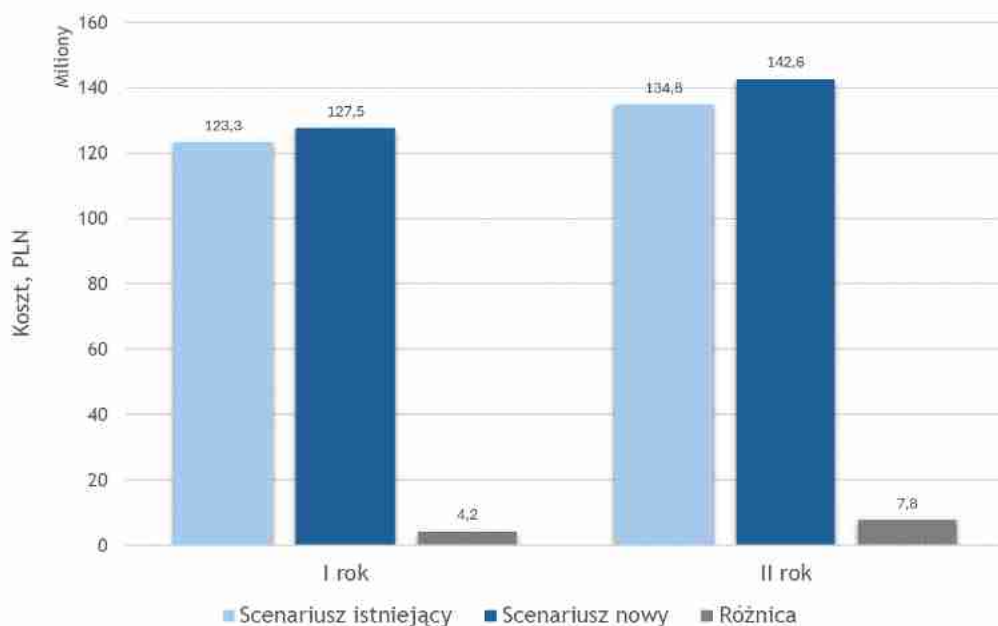
Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,2 mln PLN i 7,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	7 646 787	15 332 485	7 646 787	15 332 485
amisulpryd	8 171 017	7 820 091	7 945 284	7 382 301	-225 733	-437 790
arypiprazol	16 631 112	15 916 845	16 171 661	15 025 776	-459 451	-891 069
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 573 229	4 376 820	4 446 889	4 131 793	-126 340	-245 027
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	32 330 055	30 941 555	31 436 904	29 209 361	-893 151	-1 732 194
kwetiapina	12 741 746	12 194 518	12 389 742	11 511 835	-352 004	-682 683
rysperydon	9 606 725	9 194 139	9 341 330	8 679 425	-265 396	-514 713
sertyndol	588 067	562 811	571 821	531 303	-16 246	-31 508
sulpiryd	1 636 350	1 566 073	1 591 144	1 478 400	-45 206	-87 673
zyprazydon	528 763	506 054	514 155	477 723	-14 608	-28 330
SUMA	123 279 419	134 781 269	127 520 487	142 568 325	4 241 068	7 787 056

Ryc. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant podstawowy bez RSS.



6.2.2.2 Wariant minimalny

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 119,4 mln PLN w I i 131,9 mln PLN w II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 123,5 mln PLN i 139,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 7,3 mln PLN i 14,9 mln PLN (5,9% i 10,7% kosztów całkowitych).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,0 mln PLN i 7,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

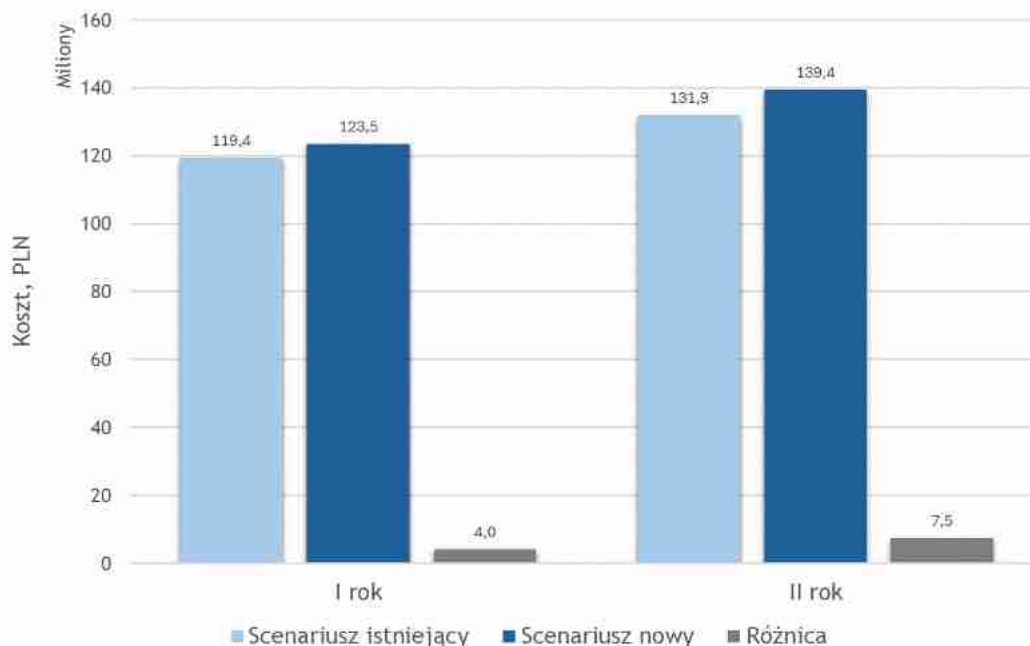
W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki są niższe o 4,6% w I roku i 3,8% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant minimalny bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	7 343 226	14 880 689	7 343 226	14 880 689
amisulpryd	7 807 364	7 553 007	7 591 678	7 130 169	-215 686	-422 838
arypiprazol	15 890 940	15 373 228	15 451 937	14 512 592	-439 003	-860 636
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 369 697	4 227 336	4 248 979	3 990 678	-120 717	-236 658
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	30 891 197	29 884 790	30 037 796	28 211 756	-853 401	-1 673 033
kwetiapina	12 174 671	11 778 031	11 838 333	11 118 664	-336 338	-659 367
rysperydon	9 179 175	8 880 126	8 925 591	8 382 992	-253 584	-497 134
sertyndol	561 895	543 589	546 372	513 157	-15 523	-30 432
sulpiryd	1 563 524	1 512 586	1 520 330	1 427 907	-43 194	-84 679
zyprazydon	505 230	488 770	491 273	461 407	-13 957	-27 363
SUMA	119 416 048	131 943 827	123 460 285	139 437 935	4 044 237	7 494 108

Ryc. 20. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant minimalny bez RSS.



6.2.2.3 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 128,6 mln PLN w I i 141,1 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 133,1 mln PLN i 149,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie odpowiednio 8,1 mln PLN i 16,3 mln PLN (6,1% i 10,9% kosztów całkowitych).

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 4,5 mln PLN i 8,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

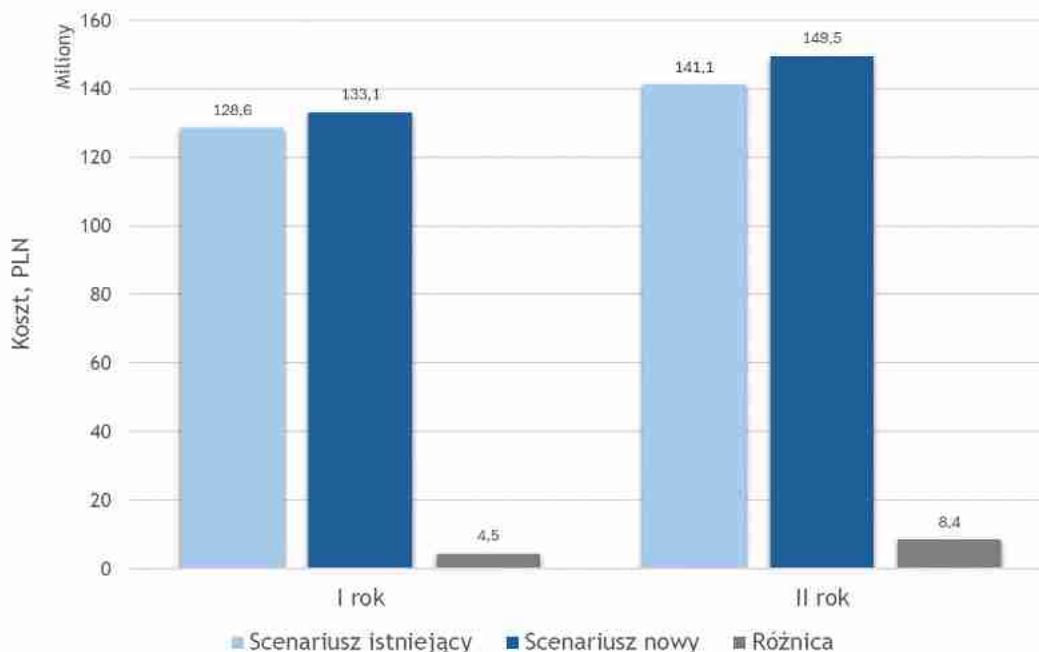
W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki są wyższe o 6,3% w I roku i 8,4% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	8 061 867	16 336 979	8 061 867	16 336 979
amisulpryd	8 668 266	8 413 909	8 428 796	7 942 875	-239 470	-471 034
arypiprazol	17 643 201	17 125 489	17 155 790	16 166 757	-487 411	-958 732
brekspiprazol	15 152 904	30 382 913	14 734 289	28 681 993	-418 614	-1 700 920
klozapina	4 851 534	4 709 173	4 717 505	4 445 541	-134 029	-263 633
lurazydon	21 319 452	21 319 452	20 730 481	20 125 930	-588 972	-1 193 522
olanzapina	34 297 505	33 291 098	33 350 002	31 427 370	-947 503	-1 863 728
kwetiapina	13 517 147	13 120 507	13 143 722	12 385 985	-373 425	-734 522
rysperydon	10 191 344	9 892 295	9 909 798	9 338 497	-281 546	-553 798
sertyndol	623 854	605 548	606 619	571 647	-17 235	-33 900
sulpiryd	1 735 930	1 684 992	1 687 974	1 590 662	-47 957	-94 331
zyprazydon	560 941	544 481	545 444	513 999	-15 497	-30 482
SUMA	128 562 077	141 089 857	133 072 286	149 528 235	4 510 209	8 438 378

Ryc. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant maksymalny bez RSS.



6.2.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - udział w rynku komparatorów na podstawie Raportu refundacyjnego (vs E-ZDROWIE 2021);

SA 2 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 3 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 4 - udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (vs lurazydon);

SA 5 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.).

Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, wprowadzenie finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi z perspektywy wspólnej niezależnie od przyjętego wariantu.

Zastosowanie udziału w rynku komparatorów zgodnie z raportem refundacyjnym (SA 1) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 3,6% w I roku i 4,2% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie kosztów komparatora zgodnie z kwotą refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 2) nie miało wpływu na oszacowania dodatkowych wydatków w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA3) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 23,4% w I roku i 22,1% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie udziału w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (SA 4) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 44,4% w I roku i 42,0% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie cen leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 5) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 0,05% w I roku i 0,1% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości bez RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	4 241 068	-	7 787 056	-
SA 1	4 393 916	3,6%	8 114 359	4,2%
SA 2	4 241 068	0,0%	7 787 056	0,0%
SA 3	5 233 905	23,4%	9 511 319	22,1%
SA 4	2 357 586	-44,4%	4 519 309	-42,0%
SA 5	4 239 020	-0,05%	7 782 991	-0,1%

Ryc. 22. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości bez RSS.



6.3 Perspektywa pacjenta

Wyniki analizy z perspektywy pacjenta są takie same zarówno w wariantach z RSS, jak i bez RSS, ponieważ koszt leku Reagila® dla chorego w obu wariantach jest taki sam.

6.3.1 Wariant podstawowy

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 11,0 mln PLN w I i 10,6 mln PLN w II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 10,7 mln PLN i 10,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie 0 PLN.

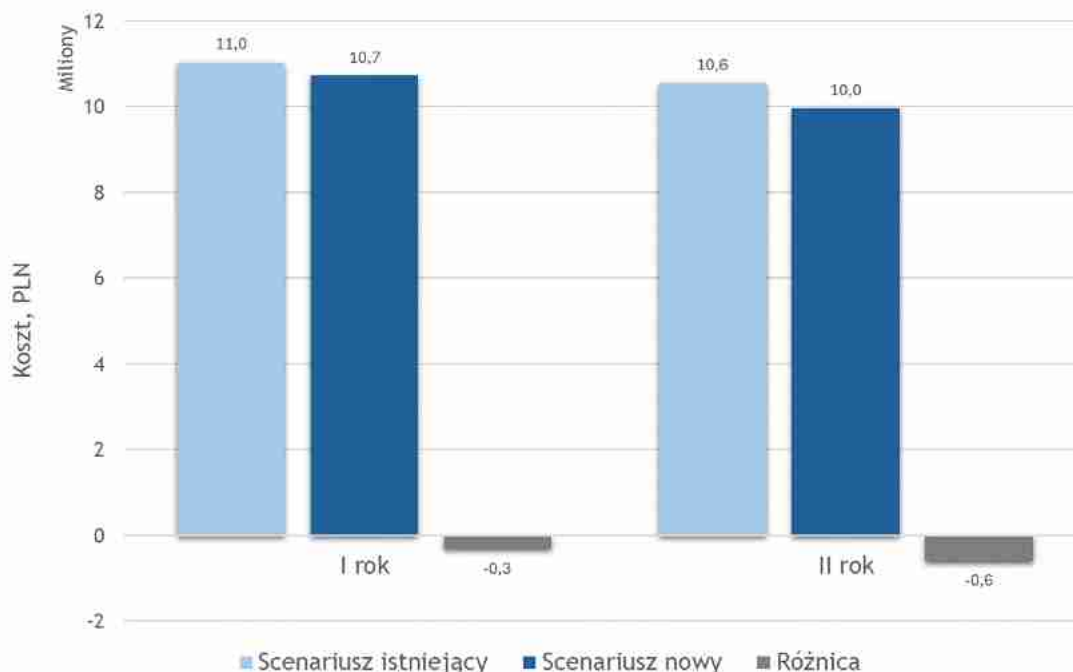
Oszczędności budżetowe z perspektywy pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 0,3 mln PLN i 0,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant podstawowy.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	0	0	0	0
amisulpryd	480 866	460 214	467 582	434 450	-13 284	-25 764
arypiprazol	778 907	745 455	757 389	703 722	-21 518	-41 733
brekspiprazol	0	0	0	0	0	0
kłozapina	1 289 980	1 234 578	1 254 343	1 165 463	-35 637	-69 115
lurazydon	0	0	0	0	0	0
olanzapina	1 538 481	1 472 406	1 495 979	1 389 977	-42 502	-82 429
kwetiapina	3 427 759	3 280 545	3 333 064	3 096 891	-94 695	-183 654
rysperydon	2 618 438	2 505 982	2 546 101	2 365 690	-72 337	-140 292
sertyndol	9 048	8 659	8 798	8 174	-250	-485
sulpiryd	869 811	832 455	845 782	785 852	-24 029	-46 603
zyprazydon	14 745	14 112	14 337	13 322	-407	-790
SUMA	11 028 034	10 554 406	10 723 374	9 963 541	-304 661	-590 865

Ryc. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant podstawowy.



6.3.2 Wariant minimalny

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 10,5 mln PLN w I i 10,2 mln PLN w II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 10,2 mln PLN i 9,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® wyniesie 0 PLN.

Oszczędności budżetowe z perspektywy pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 0,3 mln PLN i 0,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

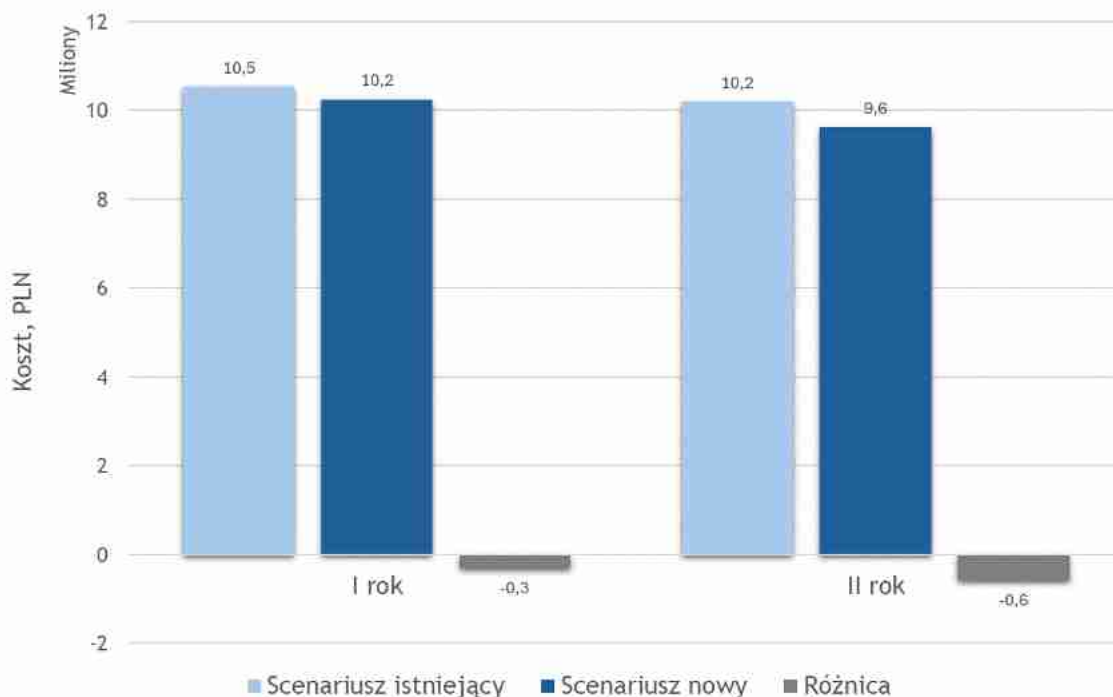
W scenariuszu minimalnym dodatkowe wydatki są niższe o 4,3% w I roku i 3,2% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant minimalny.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	0	0	0	0
amisulpryd	459 465	444 496	446 772	419 612	-12 693	-24 884
arypiprazol	744 241	719 995	723 681	679 687	-20 560	-40 307
brekspiprazol	0	0	0	0	0	0
klozapina	1 232 569	1 192 413	1 198 518	1 125 658	-34 051	-66 755
lurazydon	0	0	0	0	0	0
olanzapina	1 470 010	1 422 119	1 429 400	1 342 504	-40 611	-79 614
kwetiapina	3 275 206	3 168 503	3 184 725	2 991 121	-90 481	-177 382
rysperydon	2 501 903	2 420 394	2 432 786	2 284 893	-69 118	-135 500
sertyndol	8 645	8 363	8 406	7 895	-239	-468
sulpiryd	831 100	804 024	808 140	759 012	-22 960	-45 011
zyprazydon	14 089	13 630	13 699	12 867	-389	-763
SUMA	10 537 229	10 193 936	10 246 127	9 623 251	-291 102	-570 685

Ryc. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant minimalny.



6.3.3 Wariant maksymalny

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 11,7 mln PLN w I i 11,4 mln PLN w II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe z perspektywy pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 11,4 mln PLN i 10,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu Reagila® 0 PLN.

Oszczędności budżetowe z perspektywy pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu wyniosą 0,3 mln PLN i 0,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

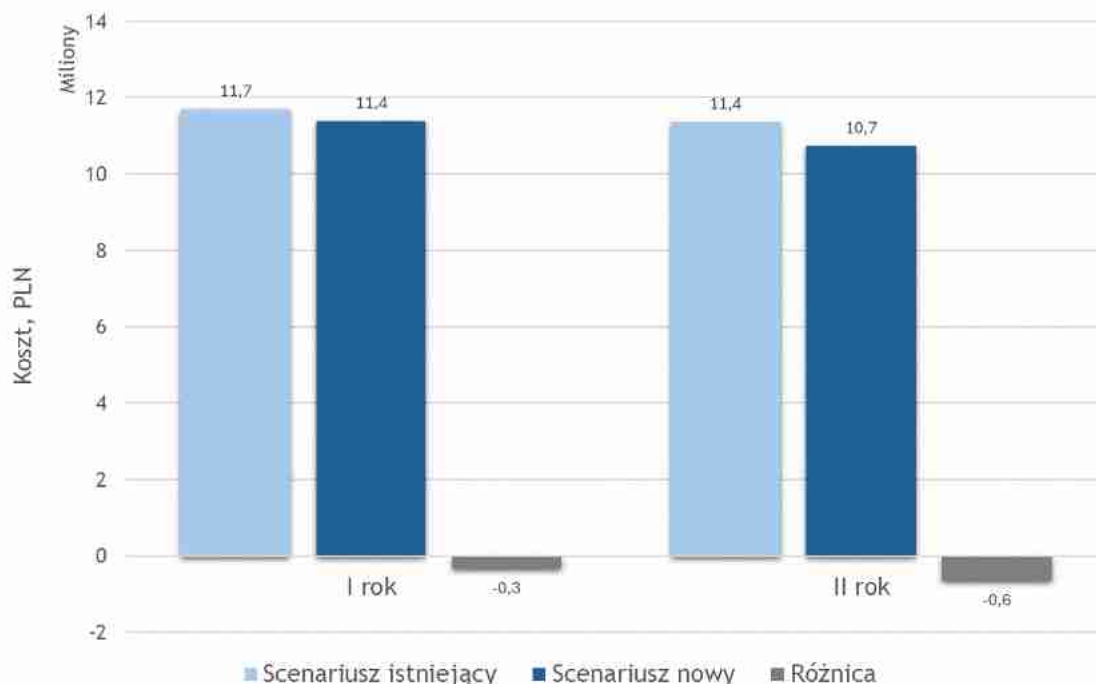
W scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki są wyższe o 5,9% w I roku i 7,2% w II roku w porównaniu do oszacowań uzyskanych w wariantcie podstawowym.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant maksymalny.

PLN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
kariprazyna	0	0	0	0	0	0
amisulpryd	510 130	495 161	496 037	467 440	-14 093	-27 720
arypiprazol	826 307	802 061	803 480	757 159	-22 828	-44 902
brekspiprazol	0	0	0	0	0	0
kłozapina	1 368 482	1 328 326	1 330 676	1 253 962	-37 806	-74 363
lurazydon	0	0	0	0	0	0
olanzapina	1 632 105	1 584 214	1 587 017	1 495 525	-45 089	-88 689
kwetiapina	3 636 356	3 529 653	3 535 898	3 332 053	-100 458	-197 600
rysperydon	2 777 783	2 696 273	2 701 044	2 545 328	-76 739	-150 945
sertyndol	9 598	9 317	9 333	8 795	-265	-522
sulpiryd	922 744	895 667	897 252	845 525	-25 492	-50 142
zyprazydon	15 642	15 183	15 210	14 333	-432	-850
SUMA	11 699 147	11 355 854	11 375 946	10 720 122	-323 201	-635 732

Ryc. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant maksymalny.



6.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Analizowano następujące scenariusze:

SA 1 - udział w rynku komparatorów na podstawie Raportu refundacyjnego (vs E-ZDROWIE 2021);

SA 2 - koszty leków na podstawie Raportu refundacyjnego (vs Obwieszczenie MZ);

SA 3 - dawkowanie na podstawie tabletek (vs DDD);

SA 4 - udział w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (vs lurazydon);

SA 5 - marża detaliczna od stycznia 2025 r. (vs 2024 r.).

Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, wprowadzenie finansowania Reagila® w ramach grupy limitowej 178.13 w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych **związane jest z oszczędnościami budżetowymi niezależnie od przyjętego wariantu.**

Zastosowanie udziału w rynku komparatorów zgodnie z raportem refundacyjnym (SA 1) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 1,5% w I roku i 1,9% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie kosztów komparatora zgodnie z kwotą refundacji wg raportu refundacyjnego (SA 2) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 22,5% w I roku i II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Przyjęcie dawkowania na poziomie 1 tabletki dziennie¹ (SA3) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 42,2% w I roku i 45,0% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

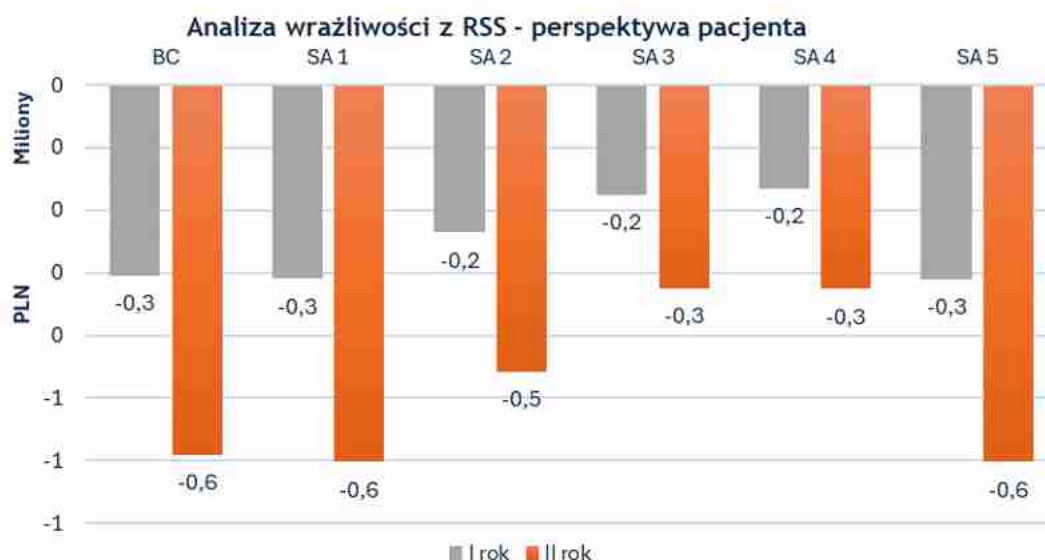
Oszacowanie udziału w rynku kariprazyny na podstawie danych sprzedażowych dla brekspiprazolu (SA 4) spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków o 45,7% w I roku i 44,8% w II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Oszacowanie cen leków z uwzględnieniem marży detalicznej obowiązującej od 1 stycznia 2025 r. (SA 5) spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o 1,8% w I i II roku analizy w porównaniu do analizy podstawowej.

Tab. 36. Prognozowane oszczędności w horyzoncie 2 lat z perspektywy pacjenta - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	-304 661	-	-590 865	-
SA 1	-309 268	1,5%	-602 027	1,9%
SA 2	-236 203	-22,5%	-458 097	-22,5%
SA 3	-176 065	-42,2%	-325 117	-45,0%
SA 4	-165 554	-45,7%	-326 046	-44,8%
SA 5	-310 231	1,8%	-601 668	1,8%

Ryc. 26. Prognozowane oszczędności w horyzoncie 2 lat z perspektywy pacjenta - analiza wrażliwości.



Spis tabel

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla kariprazyny (Reagila®), stan na dzień 03.10.2024 r.	6
Tab. 2. Ocena homogeniczności metaanaliz wykonanych w ramach przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej.....	9
Tab. 3. Ocena skuteczności analizowanych preparatów w porównaniu z placebo w opracowaniu Ceraso 2020 po 7-12 mies. leczenia (ranking leków).	14
Tab. 4. Porównanie analiz HTA dla brekspiprazolu i kariprazyny we wnioskowanym wskazaniu.	18
Tab. 5. Wyniki analizy podstawowej z RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok).	25
Tab. 6. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS.....	29
Tab. 7. 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.	32
Tab. 8. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.....	34
Tab. 9. 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.	36
Tab. 10. Cena zbytu netto dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej z RSS.	37
Tab. 11. Wyniki analizy podstawowej bez RSS: różnica kosztów zakupu leków (PLN/rok). .	38
Tab. 12. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS.....	41
Tab. 13. 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.....	43
Tab. 14. Współczynnik wyników zdrowotnych i kosztów dla technologii opcjonalnych.....	45
Tab. 15. 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. 16. Cena zbytu netto dla opakowania Reagila®, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów i zmiana w stosunku do ceny wyjściowej bez RSS.	48
Tab. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy z RSS.	50
Tab. 18. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny z RSS.....	52
Tab. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny z RSS.	54
Tab. 20. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości z RSS.	56

Tab. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant podstawowy z RSS.	58
Tab. 22. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant minimalny z RSS.	60
Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant maksymalny z RSS.	62
Tab. 24. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości z RSS.	64
Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.	66
Tab. 26. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny bez RSS.	68
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.	70
Tab. 28. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości bez RSS.	72
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant podstawowy bez RSS.	74
Tab. 30. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant minimalny bez RSS.	76
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) - wariant maksymalny bez RSS.	78
Tab. 32. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości bez RSS.	80
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant podstawowy.	82
Tab. 34. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant minimalny.	84
Tab. 35. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) - wariant maksymalny.	86
Tab. 36. Prognozowane oszczędności w horyzoncie 2 lat z perspektywy pacjenta - analiza wrażliwości.	88

Spis rycin

Ryc. 1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa z RSS.	26
Ryc. 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa z RSS.	26
Ryc. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa z RSS.	27
Ryc. 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ - analiza podstawowa bez RSS.	38
Ryc. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej - analiza podstawowa bez RSS.	39
Ryc. 6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy chorego - analiza podstawowa bez RSS.	39
Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy z RSS.	51
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny z RSS.	53
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny z RSS.	55
Ryc. 10. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości z RSS.	56
Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant podstawowy z RSS.	59
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant minimalny z RSS.	61
Ryc. 13. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant maksymalny z RSS.	63
Ryc. 14. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości z RSS.	64
Ryc. 15. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy bez RSS.	67
Ryc. 16. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny bez RSS.	69
Ryc. 17. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny bez RSS.	71
Ryc. 18. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości bez RSS.	72
Ryc. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant podstawowy bez RSS.	75
Ryc. 20. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant minimalny bez RSS.	77
Ryc. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej (PLN) – wariant maksymalny bez RSS.	79

Ryc. 22. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy wspólnej - analiza wrażliwości bez RSS.	80
Ryc. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant podstawowy.....	83
Ryc. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant minimalny.....	85
Ryc. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy pacjenta (PLN) – wariant maksymalny.....	87
Ryc. 26. Prognozowane oszczędności w horyzoncie 2 lat z perspektywy pacjenta - analiza wrażliwości.	88

Bibliografia

- Aceituno 2022** Aceituno D, Pennington M, Iruretagoyena B, Prina AM, McCrone P. Health State Utility Values in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*. 2020 Sep;23(9):1256-1267. doi: 10.1016/j.jval.2020.05.014. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32940244.
- AWA Rxulti** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 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. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.16.2023. Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.
- Briggs 2008** Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Nov 28;6:105.
- CADTH 2024** Canada's Drug Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Cariprazine (Vraylar). Indication: The treatment of schizophrenia in adults. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0827_Final_Recommendation.pdf [dostęp 02.10.2024 r.].
- CADTH 2022** CADTH Reimbursement Review. Cariprazine (Vraylar). *Canadian Journal of Health Technologies*. October 2022, Volume 2, Issue 10. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0708-Cariprazine.pdf> [dostęp 05.06.2024 r.].
- Ceraso 2020** Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016.
- Chow 2020** Chow CL, Kadouh NK, Bostwick JR, VandenBerg AM. Akathisia and Newer Second-Generation Antipsychotic Drugs: A Review of Current Evidence. *Pharmacotherapy*. 2020 Jun;40(6):565-574.
- 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.]
- Csehi 2022** Csehi R, Dombi ZB, Sebe B, Molnár MJ. Real-Life Clinical Experience With Cariprazine: A Systematic Review of Case Studies. *Front Psychiatry*. 2022 Mar 17;13:827744.
- Cutler 2018** Cutler AJ, Durgam S, Wang Y, Migliore R, Lu K, Laszlovszky I, Németh G. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study. *CNS Spectr*. 2018 Feb;23(1):39-50.
- Demyttenaere 2019** Demyttenaere K, Detraux J, Racagni G, Vansteelandt K. Medication-Induced Akathisia with Newly Approved Antipsychotics in Patients with a Severe

Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2019 Jun;33(6):549-566.

Durgam 2017 Durgam S, Greenberg WM, Li D, Lu K, Laszlovszky I, Nemeth G, Migliore R, Volk S. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week, single-arm, open-label extension study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 Jan;234(2):199-209.

Efthimiou 2024 Efthimiou O, Taipale H, Radua J, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J, Ortuño M, Vinkers CH, Mittendorfer-Rutz E, Cardoner N, Tanskanen A, Fusar-Poli P, Cipriani A, Vieta E, Leucht S, Tiihonen J, Luykx JJ. Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data. *Lancet Psychiatry*. 2024 Feb;11(2):102-111.

E-ZDROWIE 2021 Informacje o liczbie, wartości refundacji świadczeń związanych z rozpoznaniem schizofrenii. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/informacje-o-liczbie-wartosci-refundacji-swiadczen-zwiazanych-z-rozpoznaniem-schizofrenii> [dostęp: 06.05.2024 r.]

Helter 2022 Helter TM, Coast J, Łaszewska 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. *BJPsych Open*. 2022 Jun 27;8(4):e117. doi: 10.1192/bjo.2022.514. PMID: 35758648; PMCID: PMC9301777.

Huhn 2019 Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):939-951.

McDonagh 2020 McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, Blazina I, Grusing S, Fu R, Haupt DW. Updating the Comparative Evidence on Second-Generation Antipsychotic Use With Schizophrenia. *Psychiatr Res Clin Pract*. 2020 Oct 16;2(2):76-87.

Miura 2021 Miura I, Nosaka T, Yabe H, Hagi K. Antidepressive Effect of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Meta-Regression Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Mar 17;24(3):200-215.

Mohr 2022 Mohr P, Masopust J, Kopeček M. Dopamine Receptor Partial Agonists: Do They Differ in Their Clinical Efficacy? *Front Psychiatry*. 2022 Jan 25;12:781946.

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

Ostuzzi 2022 Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F, Vita G, Brambilla P, Del Fabro L, Gastaldon C, Papola D, Purgato M, Nosari G, Del Giovane C, Correll CU, Barbui C. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry*. 2022 Jun;21(2):295-307.

Phalguni 2023 Phalguni A, McCool R, Wood H, Sanderson A, Rydevik G, Franklin B, James D. Systematic literature review and network meta-analysis of lurasidone, brexpiprazole and cariprazine for schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2023 Jan 1;38(1):45-56.

Pillinger 2020 Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with

	psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet Psychiatry</i> . 2020 Jan;7(1):64-77.
PTP 2019	Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gatecki P. Recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms. Standards of pharmacotherapy by the Polish Psychiatric Association (Polskie Towarzystwo Psychiatryczne), part 2. <i>Psychiatria Polska</i> . 2019;53(3):525-540. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/100697.
Rancans 2021	Rancans E, Dombi ZB, Mátrai P, Barabáássy Á, Sebe B, Skrivele I, Németh G. The effectiveness and safety of cariprazine in schizophrenia patients with negative symptoms and insufficient effectiveness of previous antipsychotic therapy: an observational study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2021 May 1;36(3):154-161.
Raport refundacyjny	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8685.html [dostęp 03.10.2024 r.].
Schneider-Thoma 2022	Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, Sifafis S, Davis JM, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet</i> . 2022 Feb 26;399(10327):824-836.
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).
Wu 2023	Wu H, Sifafis S, Wang D, Burschinski A, Schneider-Thoma J, Priller J, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic-induced akathisia in adults with acute schizophrenia: A systematic review and dose-response meta-analysis. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2023 Jul;72:40-49.
Wu 2022	Wu H, Sifafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Schizophr Bull</i> . 2022 May 7;48(3):643-654. doi:10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426.
Zhu 2024	Zhu H, Qu Y, Du Z, Zhou Q, Shen Y, Jiang Y, Zhou Z, Zhou H. Mining and analysis of adverse event signals of Cariprazine based on the real-world data of FAERS database. <i>J Affect Disord</i> . 2024 Feb 15;347:45-50.