

Abilify Maintena® w leczeniu schizofrenii u dorosłych

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] opis modelu, przeprowadzenie obliczeń, edycja dokumentu.
- [REDACTED] kierownictwo prac, nadzór merytoryczny, wyszukiwanie danych kosztowych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] wyszukiwanie danych kosztowych.
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Lundbeck Poland Sp. z o.o.
ul. Krzywickiego 34
02-078 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Jacek Wcisło
Regional Market Access Manager Eastern Europe w Lundbeck
JWCI@lundbeck.com

Spis treści

Skróty i akronimy	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	7
2 Metody	8
2.1 Populacja.....	8
2.2 Komparatory.....	8
2.3 Perspektywa analizy.....	8
2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej.....	8
2.5 Opis modelu.....	9
2.5.1 Przejścia w modelu.....	10
2.5.2 Oceniane terapie.....	12
2.6 Parametry modelu.....	13
2.6.1 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie.....	13
2.6.2 Charakterystyka pacjentów.....	13
2.6.3 Efekty zdrowotne.....	14
2.6.4 Użyteczności.....	20
2.7 Koszty.....	21
2.7.1 Koszty substancji czynnych.....	22
2.7.2 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych.....	23
2.8 Analiza wrażliwości.....	23
2.9 Cena progowa.....	25
2.10 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu.....	25
3 Wyniki	27
3.1 Analiza podstawowa.....	27
3.2 Analiza wrażliwości.....	27
3.2.1 Scenariusz 1: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania.....	28
3.2.2 Scenariusz 2: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania.....	28
3.2.3 Scenariusz 3: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania.....	29
3.2.4 Scenariusz 4: opcjonalny zestaw użyteczności.....	29

3.2.5	Scenariusz 5: alternatywna trzecia linia leczenia	30
3.2.6	Scenariusz 6: opcjonalne dawkowanie olanzapiny	31
3.2.7	Scenariusz 7: dożywotni horyzont czasowy.....	31
3.2.8	Scenariusz 8: jednoroczny horyzont czasowy.....	32
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	32
3.3.1	Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI	33
3.3.2	Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI.....	35
4	Ograniczenia analizy	39
5	Podsumowanie i wnioski.....	40
Aneks 1. Wybrane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz stanów zdrowia związanych ze schizofrenią.....		42
Aneks 2. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....		47
Aneks 3. Przegląd systematyczny użyteczności.....		50
Aneks 4. Uwagi do kalkulatora xlsm.....		55
Aneks 5. Zgodność z wymaganiami minimalnymi		56
Spis tabel.....		58
Spis rysunków.....		61
Piśmiennictwo		62

Skróty i akronimy

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Definiowana dobową dawką (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
IPiN	Instytut Psychiatrii i Neurologii
LAI	Długodziałający zastrzyk (ang. <i>long-acting injection</i>)
MTC	Analiza sieciowa (ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SG	Standardowa loteria (ang. <i>standard gamble</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania aripiprazolu LAI (Abilify Maintena®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą dostępnego aripiprazolu. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi neuroleptykami nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu, tj. olanzapiną LAI i rysperydonem LAI.

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, schizofrenia wiąże się bowiem nie tylko z większym ryzykiem zgonu, ale także silnie wpływa na jakość życia chorego. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W modelu uwzględniono trzy grupy pacjentów, wyróżnione ze względu na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich, tj. pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarskich, częściowo stosujący się oraz niestosujący się. Pacjenci mogą znajdować się w stanie remisji, nawrotu choroby lub zgonu. Pacjenci przyjmują leki w ramach trzech linii leczenia. W ramach pierwszej linii pacjenci stosują interwencję albo komparatory. W przypadku braku skuteczności leków lub działań niepożądanych wszyscy pacjenci w ramach drugiej linii leczenia stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI, tj. aripiprazolu LAI, olanzapiny LAI i rysperydonu LAI. Ponieważ tak zdefiniowana terapia w drugiej linii oznacza, że konkretny pacjent może stosować różne preparaty LAI, w modelu przyjęto identyczną trzecią linię leczenia.

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ najbardziej niepewnych wartości parametrów na wynik. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, ukazującą rozkład ICUR.

Wyniki

W porównaniu z oboma komparatorami aripiprazol LAI jest lekiem o wysokiej kosztowej użyteczności – oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) mieściły się w przyjętym w Polsce zakresie opłacalności (tj. do 119 577 PLN/QALY). ICUR oszacowano na ████████ PLN/QALY z perspektywy wspólnej i ████████ PLN/QALY z perspektywy NFZ dla porównania z rysperydonem LAI, zaś w porównaniu z olanzapiną LAI na odpowiednio ████████ PLN/QALY i ████████ PLN/QALY.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza stabilność modelu i kosztową użyteczność stosowania przedmiotowego produktu leczniczego. W szczególności wydłużenie horyzontu czasowego oraz uwzględnienie innego schematu dawkowania olanzapiny LAI powoduje dalsze obniżenie ICUR.

Wnioski

Dostępny model ekonomiczny, pomimo ograniczeń, jest przejrzysty i wiarygodny – pozytywnie przeszedł walidację wewnętrzną i zewnętrzną. Dowody kliniczne wskazują na podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa, uzyskane wyniki analizy kosztów-użyteczności należy traktować jako odporne na założenia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztowej efektywności stosowania arypiprazolu (Abilify Maintena®) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi neuroleptykami nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu (do wstrzykiwań), tj. olanzapiną i rysperydonem.

2 Metody

2.1 Populacja

Produkt Abilify Maintena® jest zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu. Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku we wskazaniu zawężonym, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.

2.2 Komparatory

W analizie ekonomicznej jako komparatory uznano refundowane w Polsce leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji stosowane w leczeniu podtrzymującym schizofrenii, o przedłużonym działaniu, przeznaczone do stosowania w iniekcji: rysperydon oraz olanzapinę. Obecnie w Polsce refundowane są trzy takie preparaty rysperydonu (Rispolept Consta – 25 mg, 37,5 mg i 50 mg) oraz trzy olanzapiny (ZypAdhera – 210 mg, 300 mg, 405 mg). Dobór komparatorów uzasadniono w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [1] i wynika przede wszystkim ze zbieżności wskazań refundacyjnych.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono – zgodnie z wymogami formalnymi – z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta.

2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model został stworzony przez firmę Pharmerit na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego [17]. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, polskich tablic trwania życia i wymaganych w Polsce wartości parametrów (stopy dyskontowe). W wyniku wymaganego w Polsce przeglądu badań użyteczności w modelu wykorzystano odnalezione, bardziej adekwatne badanie. Dokładny opis modelu przedstawiono w dalszych podrozdziałach.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której

przedmiotowy lek jest stosowany. Schizofrenia wiąże się bowiem nie tylko z większym ryzykiem zgonu, ale także silnie wpływa na jakość życia chorego, tak więc określenie wpływu leczenia na tę jakość jest istotnym elementem oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie.

2.5 Opis modelu

Do analizy ekonomicznej przedmiotowego problemu decyzyjnego zastosowano model Markowa, który zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel 2010. Podstawą jego struktury był model stworzony uprzednio przez NICE dotyczące leków doustnych [15], który następnie dostosowano na potrzeby analizowania długodziałających produktów leczniczych.

W modelu występują trzy grupy pacjentów, wyróżnione ze względu na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich, tj. pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarskich (FC, ang. *fully compliant*), częściowo stosujący się (PC, ang. *partially compliant*) oraz niestosujący się (NC, ang. *non-compliant*). Podział taki ma na celu odzwierciedlenie rzeczywistych zachowań chorych na schizofrenię, a także ukazanie wpływu przerywania terapii na koszty i jakość życia. Wyróżniono następujące stany, w których pacjent może się znajdować (w danej linii leczenia, por. niżej): remisja (osobno dla FC, PC oraz NC), nawrót oraz zgon.

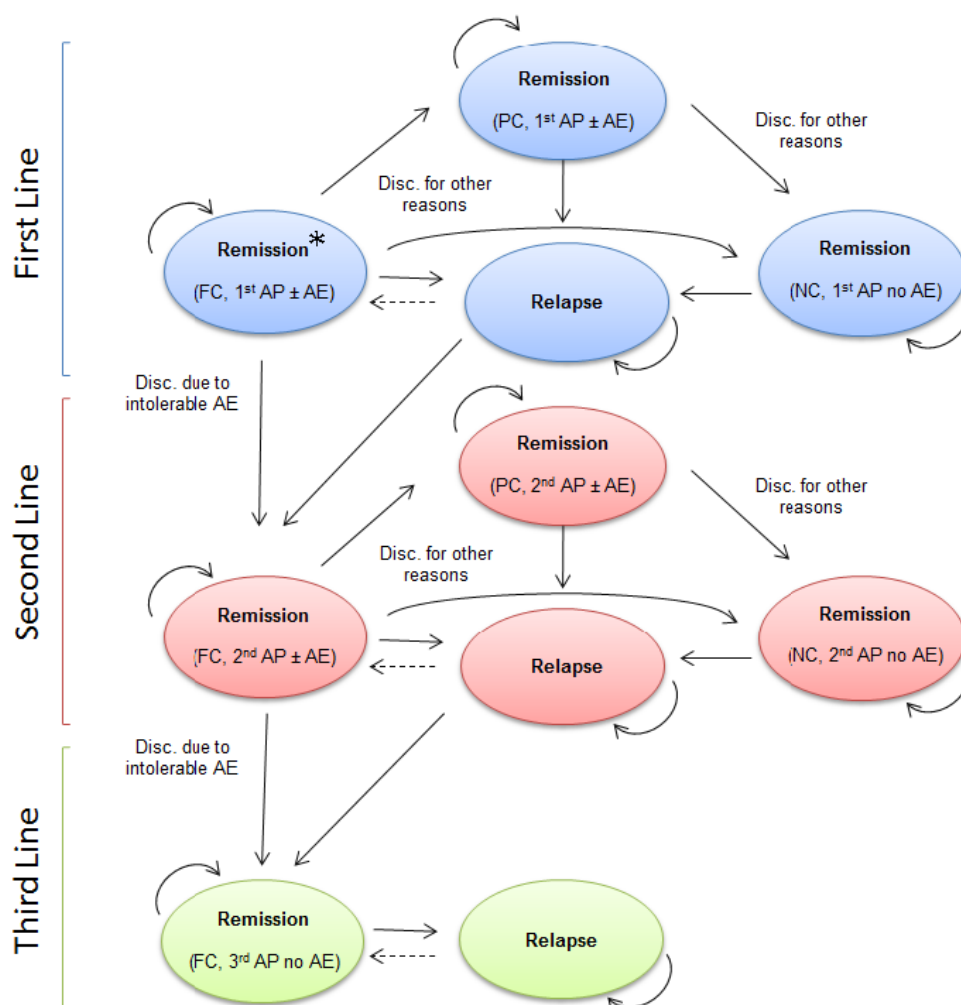
W modelu pacjenci mogą być leczeni w ramach trzech linii. Należy jednak pamiętać, że celem modelu nie jest optymalizacja umiejscowienia przedmiotowego leku w ramach kolejnych linii leczenia ani tym bardziej optymalizacja całej ścieżki terapeutycznej. Celem jest porównanie przedmiotowego leku z komparatorami, tak więc wszystkie te leki oceniano jako stosowane w pierwszej linii. Uwzględnienie w modelu drugiej i trzeciej linii leczenia (po wszystkich porównywanych lekach) umożliwiło ocenę badanych leków z uwzględnieniem całego przebiegu procesu terapeutycznego u chorych na schizofrenię. Np. jeśli pacjent wykazuje nietolerancję danego leku przeciwpsychotycznego w pierwszej linii, wówczas zaczyna stosować terapię z drugiej linii i wciąż jest uwzględniany w modelu. Nieuwzględnienie tych dalszych linii prowadziłoby do utraty pacjentów z modelu i trudno interpretowalnych wyników. Należy jeszcze podkreślić, że wprowadzenie do modelu linii leczenia od pierwszej do trzeciej nie oznacza braku wcześniejszego leczenia, a służy rozróżnieniu typów terapii stosowanych przez pacjentów w niniejszym modelu.

W modelu zastosowano cykle półroczne (dokładnie: 26-tygodniowe). Wprowadzono dodatkowo korektę połowy cyklu, aby zwiększyć dokładność uzyskiwanych wyników.

W modelu rozważa się trzy hipotetyczne kohorty pacjentów, każda rozpoczynająca leczenie jednym z trzech porównywanych leków o przedłużonym działaniu, tj. aripiprazolem, rysperydonem oraz olanzapiną.

Rysunek 1 przedstawia schemat struktury modelu.

Rysunek 1. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej



Pacjenci przebywający w każdym ze stanów są narażeni na zgon; Legenda: - - -> ponowne rozpoczęcie stosowanej wcześniej terapii po nawrocie, wyłącznie w przypadku pacjentów PC i NC; AP=lek przeciwpsychotyczny AE=zdarzenia niepożądane; FC = stosowanie się w pełni do zaleceń lekarza; PC = częściowe stosowanie się do zaleceń lekarza; NC = niestosowanie się do zaleceń lekarza; Remission – remisja; Relapse – nawrót; First/Second/Third Line – pierwsza/druga/trzecia linia; Disc. due to intolerable AE – przerwanie leczenia z powodu AE; Disc. for other reasons – przerwanie leczenia z innych powodów; * stan początkowy wszystkich pacjentów

2.5.1 Przejścia w modelu

Pierwsza i druga linia leczenia

Założono, że wszyscy pacjenci wchodzi do modelu jako pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarza w stanie remisji, zaczynając leczenie ocenianym lekiem przeciwpsychotycznym (stan: Remission, FC, 1st AP+/- AE). Oznacza to, że w momencie rozpoczęcia terapii nowym lekiem pacjent będzie (przynajmniej w pierwszym cyklu) stosował się do zaleceń lekarza.

W ciągu każdego półrocznego cyklu pacjenci pozostają w stanie remisji, doświadczają nawrotu choroby, przerywają stosowanie leku z powodu zdarzeń niepożądanych lub innych powodów.

Pacjenci, którzy przerywają leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, zmieniają terapię – przechodzą do drugiej linii leczenia. Pacjenci mogą też z innych powodów przerywać leczenie: częściowo (pacjenci, którzy nie otrzymują przepisanej im dawki w ciągu tygodnia od ich planowanego terminu) oraz całkowicie (pacjenci, którzy nie przyjęli ani jednej przepisanej dawki). Pacjenci, którzy nie przegrali całkowicie terapii przechodzą do stanu remisji dla pacjentów stosujących się częściowo do zaleceń lekarza (stan: Remission, PC, 1st AP+/- AE), w którym pozostają aż do czasu nawrotu choroby lub przerwania terapii z innych powodów, przechodząc tym samym do stanu remisji dla pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich (stan: Remission, NC, 1st AP no AE). Do tego stanu mogą także przechodzić pacjenci ze stanu: Remission, FC, 1st AP+/- AE, którzy od razu przestali stosować lek przeciwpsychotyczny, i pozostają w nim do czasu wystąpienia nawrotu choroby. Przyjęto, że odsetek nawrotu choroby wśród tych pacjentów był równy odsetkowi w grupie placebo w badaniach klinicznych wykorzystanych do parametryzacji modelu (tj. badań [12, 6, 10, 9, 7], odnalezionych także w ramach przeglądu systematycznego [2]).

W przypadku nawrotu choroby pacjenci przerywają stosowane dotychczas leczenie i są leczeni z powodu ostrego epizodu. Po powrocie do stanu remisji część pacjentów częściowo stosujących się do zaleceń lekarza oraz niestosujących się do zaleceń zaczyna ponownie terapię w ramach pierwszej linii leczenia, ponieważ nawrót wynikał z braku stosowania się pacjenta raczej niż z nieskuteczności samego leku. Pozostali przechodzą do drugiej linii leczenia. W przypadku pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza w pełni, nie ma możliwości powrotu do terapii pierwszoliniowej, ponieważ wymagałoby to zwiększenia dawki leku, co potencjalnie wpływałoby na tolerancję leku. Tak więc u tych pacjentów następuje przejście do kolejnej linii terapeutycznej.

Pacjenci wchodzący do drugiej linii leczenia mogą doświadczać takich samych zdarzeń jak w pierwszej linii leczenia, z analogicznymi konsekwencjami (w tym przejściem do trzeciej linii).

Wśród pacjentów stosujących leki w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych może wystąpić tylko w pierwszym cyklu po rozpoczęciu stosowania leku. Oznacza to, zdarzenia takie mogą występować tylko u pacjentów w pełni stosujących się do zaleceń lekarskich. Z kolei przerwanie leczenia z innych powodów może wystąpić w każdym cyklu wśród pacjentów stosujących się w pełni i częściowo do zaleceń lekarza.

Dodatkowo, wszyscy pacjenci (z wyjątkiem niestosujących się w ogóle do zaleceń lekarza) – bez względu na linię leczenia – mogą doświadczać zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, tj. wzrostu masy ciała, ostrych objawów pozapiramidowe (EPS) oraz cukrzycy, które nie prowadzą do przerwania jego stosowania.

Trzecia linia leczenia

Trzecia linia jest ostatnią w niniejszym modelu i pacjenci nie mogą przerwać terapii trzecioliniowej. Wszyscy pacjenci, którzy doświadczyli nawrotu choroby, po odzyskaniu

stanu remisji, stosują ponownie tę terapię. Założenie to można traktować jako nieco techniczne, zapewniające, że cała grupa pacjentów (wyjąwszy śmiertelność) pozostaje uwzględniona modelu.

Analogicznie do drugiej i trzeciej linii leczenia, pacjenci mogą doświadczać zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem.

2.5.2 Oceniane terapie

W ramach pierwszej linii leczenia pacjenci mogą stosować przedmiotowy produkt leczniczy albo wybrane komparatory. Rozkład pacjentów pomiędzy poszczególne dawki w ramach danej substancji czynnej przyjęto bazując na udziałach procentowych sprzedaży refundowanych leków na podstawie danych NFZ DGL. Dane sprzedażowe przeliczono na pacjentolata terapii¹, przyjmując schemat dawkowania zgodny z ChPL (por. Tabela 1). Należy podkreślić, że w przypadku olanzapiny 300 mg założono konserwatywnie, że jest stosowana co 4 tygodnie, choć zgodnie z jej ChPL możliwe są także schematy co 2 tygodnie. Przyjęto, że skuteczność i bezpieczeństwo leku nie zależy od dawki – zakłada się, że dawka, którą pacjent przyjmuje jest optymalna i ten dobór optymalnej dawki uwidoczniony jest w strukturze poszczególnych dawek wg danych rynkowych. W ten sposób rozkład pacjentów w zależności od dawki leku wpływa jedynie na koszt dla danej substancji czynnej, a nie na parametry dotyczące skuteczności.

Tabela 1. Leki stosowane w ramach pierwszej linii leczenia wraz z dawkowaniem i udziałem procentowym

Dawka	Schemat (co <i>n</i> tygodni)	Rozkład % pacjentów
arypiprazol (Abilify Maintena®)		
400 mg	4,33	100%
olanzapina (ZypAdhera®)		
210 mg	2	14,33%
300 mg	4	56,54%
405 mg	4	29,13%
rysperydon (Risperidol Consta®)		
25 mg	2	14,82%
37,5 mg	2	31,38%
50 mg	2	53,80%

Ponieważ w modelu nacisk położono na porównywanie terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia, druga i trzecia linia są takie same dla wszystkich porównywanych leków. Dzięki temu różnice między porównywanymi schematami opierają się na różnicach między faktycznie porównywanymi lekami, a nie na założeniach dotyczących przebiegu dalszego leczenia, po zmianie porównywanych terapii. I tak, w ramach drugiej linii leczenia przyjęto, że pacjenci stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI, tj. arypiprazolu LAI, olanzapiny LAI i rysperydonu LAI. Ponieważ tak zdefiniowana terapia w II linii oznacza, że konkretny pacjent może stosować różne preparaty LAI, w mode-

¹ Informację o liczbie sprzedanych opakowań z najbardziej aktualnych dostępnych danych rocznych, tj. od września 2013 roku do sierpnia 2014 roku, przeliczono wg dawkowania na liczbę leczonych pacjentów.

lu przyjęto identyczną III linię leczenia, tj. też hipotetyczną terapię określoną na podstawie średnich. Tak więc przejście z II do III linii na poziomie pojedynczego pacjenta można interpretować jako zmianę terapii w ramach różnych preparatów LAI, a dla grupy pacjentów jako zachowanie struktury stosowanych leków.

Z kolei w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 2.8) testowano alternatywną terapię w ramach III linii, tj. pacjenci stosują – zgodnie z niektórymi wytycznymi praktyki klinicznej (por. [1]) – klozapinę (dawkowanie zgodne z DDD).

Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL porównywanych leków, przed rozpoczęciem terapii lub na jej początku należy stosować doustne odpowiedniki tych preparatów. I tak, w modelu w pierwszym cyklu stosowania leku uwzględnia się dodatkowe koszty stosowania terapii doustnej (dawka zgodnie z DDD) – w przypadku arypiprazolu i olanzapiny przez dwa tygodnie, zaś rysperydonu przez trzy tygodnie. Ponadto, koszty te są uwzględniane w przypadku pacjentów częściowo stosujących się lub niestosujących się do zaleceń lekarza, którzy po nawrocie choroby osiągają remisję i zaczynają ponownie terapię w tej samej linii leczenia.

2.6 Parametry modelu

W poniższych rozdziałach opisano szczegółowo wszystkie parametry modelu wraz z nadanymi im wartościami oraz ich uzasadnienie.

2.6.1 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie

Za autorami modelu [17], przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Niemniej, w załączonym modelu (plik Ms Office Excel) możliwa jest zmiana horyzontu czasowego, od 1 roku, aż do 60 lat (co de facto oznacza horyzont dożywności). Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, w analizie podstawowej zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

2.6.2 Charakterystyka pacjentów

W modelu przyjęto (za autorami oryginalnego modelu [17]) średni wyjściowy wiek pacjentów równy 40 lat. Średni wiek pochodzi z sześciu randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym (por. rozdział [2.6.3]). Wynosił on około 37-40 lat, a pacjenci stosowali leki przeciwpsychotyczne przez średnio 13-17 lat. Biorąc pod uwagę, że średni wiek wystąpienia schizofrenii wynosi około 25 lat², uznano, że dane pochodzące z RCT dobrze charakteryzują pacjentów z przewlekłą, stabilną schizofrenią. W RCT wystąpiła lekka przewaga mężczyzn, jednak dane epidemiologiczne nie dają jednoznacznej odpowiedzi na temat rozkładu płci i dlatego przyjęto stosunek 1:1. Należy zauważyć, że wyjściowy wiek oraz rozkład płci ma wpływ wyłącznie na umieralność i nie wpływa zasadniczo na uzyskiwane wyniki.

² Zgodnie z [3] średni wiek wystąpienia schizofrenii wynosi u mężczyzn 15-24 lat, a u kobiet 25-34.

2.6.3 Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności na podstawie oryginalnego modelu. Parametry te to: prawdopodobieństwo nawrotu choroby, prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo przerwania terapii z innych powodów, prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała oraz prawdopodobieństwo ostrych EPS.

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili przegląd systematyczny i odnaleźli pięć³ badań, które umożliwiły porównanie interwencji z komparatorami (por. [12, 6, 10, 9, 7]). Te same badania zostały także włączone do analizy skuteczności klinicznej przeprowadzonej w ramach niniejszego raportu HTA [2]. Warto zauważyć, że we wspomnianej analizie [2] odnaleziono więcej badań klinicznych, jednak o znacznie krótszym horyzoncie czasowym, więc badania te wykorzystano jedynie w dodatkowej analizie, o mniejszej sile dowodów. Wydaje się zatem zasadne, aby budować analizę ekonomiczną na podstawie badań o najdłuższym horyzoncie czasowym. Z powodu braku badań typu *head-to-head*, przeprowadzono porównania pośrednie. Rysunek 2 przedstawia sposób, w jaki porównano ze sobą przedmiotowe leki. Należy zauważyć, że porównanie z rysperydonem nastąpiło poprzez porównanie z paliperydonem, co wynika z faktu, że w modelu istnieje możliwość włączenia także tego leku (oraz haloperydonu LAI) jako komparatora. W analizie danych z badań autorzy oryginalnego modelu stosowali podejście Bayesowskie.

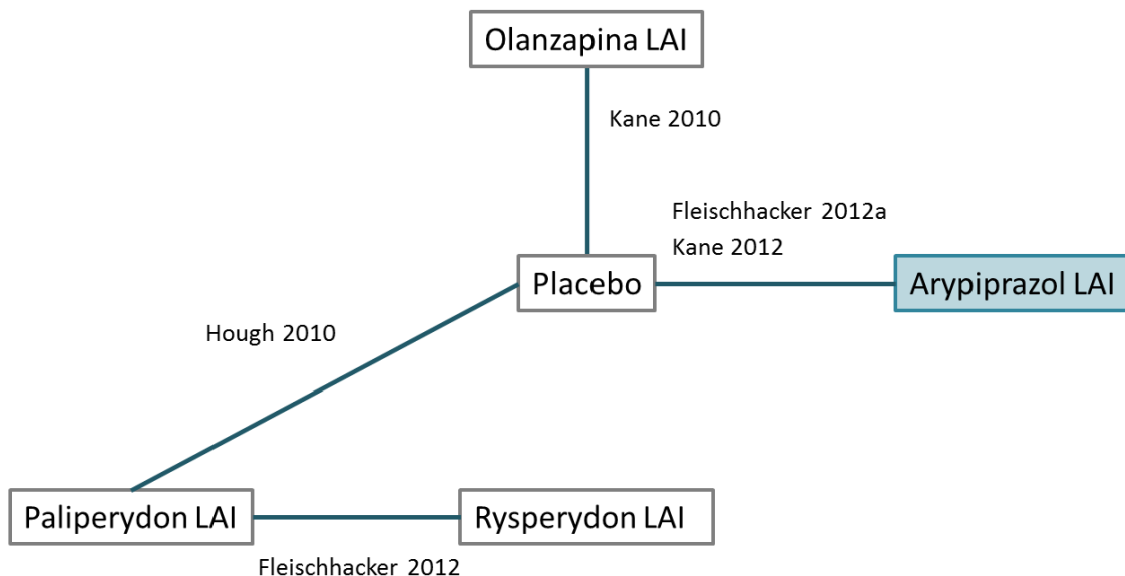
Należy podkreślić, że wyniki analizy klinicznej [2] oraz oszacowań przedstawionych przez autorów są spójne – uzyskane wyniki są takie same jakościowo, tzn. w zależności od parametru ranking leków jest taki sam (czyli np. arypiprazolowi przypisane jest niższe prawdopodobieństwo nawrotu choroby niż olanzapinie i wyższe niż rysperydonowi, co odnajduje potwierdzenie w analizie klinicznej, choć wyniki te nie są istotne statystycznie). Wyniki nie są jednak identyczne ilościowo. W analizie klinicznej położono nacisk na porównanie terapii przy pomocy miar względnych OR i bezwzględnych RD, zgodnie z przyjętą w Polsce praktyką HTA. Porównywane badania nieco różniły się horyzontem czasowym. Z kolei w modelu konieczne było zastosowanie oszacowań prawdopodobieństwa w ujednoliconym horyzoncie czasowym, równym cyklowi modelu, i dlatego skorzystano z wyliczeń autorów oryginalnego modelu.

Dodatkowo parametry w modelu ekonomicznym współdziałają ze sobą w określeniu przebiegu różnych zdarzeń klinicznych dla pacjenta. Z tego względu wykorzystano parametryzację modelu za autorami oryginalnego modelu, którzy wykorzystali do tego model ryzyk konkurujących. W analizie klinicznej w ramach niniejszego raportu HTA każdy punkt końcowy oceniano z osobna, zgodnie z dominującą w Polsce praktyką. Na-

³ W rozdziale 2.6.2 wspomniano o sześciu badaniach klinicznych. Wynika to z faktu, że w oryginalnym modelu komparatorem był także haloperydol LAI, dla którego odnaleziono jedno badanie porównujące z placebo [10].

leży podkreślić, że w obu analizach wykorzystano te same badania, z tego względu podejście w analizie ekonomicznej należy uznać za spójne z wynikami analizy klinicznej.

Rysunek 2. Schemat porównania pośredniego leków



Dane dotyczące skuteczności

Skuteczność analizowanych leków w modelu obejmuje: ryzyko nawrotu choroby i ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych albo innych powodów (w tym: brak skuteczności, który nie spełniał kryteriów nawrotu choroby, oraz utrata z obserwacji). Przerwanie terapii było definiowane jako suma tych trzech zdarzeń (które wykluczają się wzajemnie) i oceniano je przy pomocy modelu ryzyk konkurencyjnych oszacowanego za pomocą MTC. Przy pomocy modelu efektów losowych wyznaczono względne współczynniki ryzyka dla poszczególnych leków (HR, ang. *hazard ratio*), które to współczynniki następnie odniesiono do prawdopodobieństwa bazowego (placebo). Dzięki temu uzyskano 26-tygodniowe prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń dla każdego porównywanego leku. Jako terapię odniesienia wybrano placebo LAI, gdyż była to najczęściej stosowana terapia w tych badaniach, dzięki czemu można było najdokładniej oszacować bazowe prawdopodobieństwo. Prawdopodobieństwo kontynuowania terapii było automatycznie wyliczane jako prawdopodobieństwo rezydualne (różnica jedności i sumy trzech pozostałych prawdopodobieństw). Opisany powyżej oszacowania wykonano za pomocą symulacji Monte Carlo wykorzystującej łańcuchy Markowa w programie WinBUGS 1.4.

W ramach II i III linii leczenia pacjenci stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych LAI, tj. aripiprazolu LAI, olanzapiny LAI i risperydonu LAI. W przypadku III linii leczenia przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych i z innych powodów nie były rozważane, tj. założono, że pacjenci pozostają leczeni taką terapią (co jest przydatnym założeniem choćby z powodów technicznych), mogą jednak doświadczać nawrotu choroby.

W analizie wrażliwości w ramach trzeciej linii pacjentów leczono klozapiną. Dane dotyczące prawdopodobieństwa nawrotu choroby przyjęto – za autorami oryginalnego modelu – na podstawie badania [8]. Tabela 2 przedstawia uzyskane prawdopodobieństwa nawrotu choroby, przerwania oraz leczenia, w zależności od stosowanego leku, w horyzontie czasowym 26 tygodni⁴.

Tabela 2. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby, przerwania oraz kontynuacji terapii w zależności od stosowanego leku

Terapia	Średnia wartość	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI
26-tygodniowe prawdopodobieństwo nawrotu choroby			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	8,37%	3,29%	17,12%
olanzapina LAI	11,51%	3,48%	27,26%
rysperydon LAI	7,66%	1,23%	23,81%
Druga linia leczenia			
leki LAI	9,18%	5,91%	13,08%
leki doustne	18,48%	11,81%	26,25%
Trzecia linia leczenia			
klozapina	15,55%	9,96%	22,11%
leki LAI	9,18%	5,91%	13,08%
leki doustne	18,48%	11,81%	26,25%
26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu AE			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	2,06%	0,33%	6,80%
olanzapina LAI	3,01%	0,31%	11,80%
rysperydon LAI	8,37%	0,17%	53,00%
Druga linia leczenia			
leki LAI	4,48%	2,89%	6,40%
leki doustne	8,49%	5,47%	12,10%
Trzecia linia leczenia			
klozapina	-	-	-
leki LAI	-	-	-
leki doustne	-	-	-
26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z innych powodów			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	8,77%	2,58%	21,11%
olanzapina LAI	14,01%	2,93%	39,28%
rysperydon LAI	16,84%	1,73%	58,11%
Druga linia leczenia			
leki LAI	13,21%	8,48%	18,79%
leki doustne	15,91%	10,19%	22,61%
Trzecia linia leczenia			
klozapina	-	-	-

⁴ W tabeli przedstawiono również dane dla hipotetycznej terapii złożonej z preparatów doustnych, które mogą być wybrane w modelu xlm jako II lub III linia leczenia. Niemniej jednak, w niniejszym raporcie danych tych nie wykorzystano w obliczeniach, ponieważ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem arypiprazol LAI miałby być stosowany u pacjentów, którzy wykazali się brakiem współpracy (a zatem stosowanie leków doustnych po niepowodzeniu terapią preparatami LAI nie wydaje się bardzo prawdopodobne). Dane dotyczące skuteczności leków doustnych pochodzą z metaanalizy sieciowej zamieszczonej w dokumencie NICE [15], w której podano odpowiednie wartości rocznych prawdopodobieństw dla siedmiu doustnych leków przeciwpsychotycznych. Autorzy oryginalnego modelu wybrali z tych danych te, które dotyczyły doustnej postaci: olanzapiny, arypiprazolu, paliperydonu oraz rysperydonu. Ponadto dodali dane dotyczące kwetiapiny. Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń przeliczono na półroczne, a następnie wyznaczono średnie prawdopodobieństwa (średnia arytmetyczna).

leki LAI	-	-	-
leki doustne	-	-	-
26-tygodniowe prawdopodobieństwo kontynuowania terapii			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	80,80%	65,59%	89,64%
olanzapina LAI	71,47%	42,88%	86,70%
rysperydon LAI	67,13%	14,34%	89,29%
Druga linia leczenia			
leki LAI	73,13%	40,35%	95,42%
leki doustne	57,11%	34,27%	78,43%
Trzecia linia leczenia			
klozapamina	84,45%	39,15%	99,96%
leki LAI	90,82%	30,68%	100%
leki doustne	81,52%	40,41%	99,65%

Dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach bezpieczeństwa uwzględniono dwa zdarzenia niepożądane: wystąpienie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała oraz wystąpienie ostrych EPS podczas terapii.

Klinicznie istotny wzrost masy ciała zdefiniowano jako wzrost masy ciała powyżej 7%. W celu oszacowania miar ryzyka względnego wzrostu masy ciała wśród pacjentów stosujących LAI vs placebo wykorzystano model efektów losowych dla zmiennych binarnych. Jako terapię odniesienia wybrano placebo, w celu ułatwienia porównywalności.

W pierwszym kroku oszacowano ilorazy szans (OR, ang. *odds ratio*) wzrostu masy ciała leków w porównaniu z placebo. Następnie oszacowano wyjściowe prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała w grupie placebo jako średnią ze wszystkich badań w grupach placebo. Wykorzystując to oszacowane prawdopodobieństwo oraz OR, możliwe było wyznaczenie prawdopodobieństwa wzrostu masy ciała dla każdej aktywnej terapii.

Taką samą metodę zastosowano do wyznaczenia prawdopodobieństwa ostrych objawów pozapiramidowych, definiowanych przez liczbę pacjentów stosujących leki antycholinergiczne albo liczbę pacjentów doświadczających różnych objawów, w tym późne dyskinezy, parkinsonizm lub akatyzę, związanych z EPS.

W modelu pacjenci są narażeni na klinicznie istotny wzrost masy ciała w czasie pierwszego cyklu stosowania danego leku przeciwpsychotycznego. Założono, że ta zwiększona masa ciała utrzymuje się bez zmian w kolejnych cyklach. Z kolei w przypadku EPS założono, że zdarzenie takie przemija po trzech miesiącach. Dodatkowo pacjenci są narażeni na wystąpienie EPS w kolejnych cyklach po zaczęciu stosowania danego leku z prawdopodobieństwem wynoszącym 10% ryzyka z pierwszego cyklu.

Częstość występowania cukrzycy związanej z leczeniem została również włączona do analizy ekonomicznej, jednak należy podkreślić, że dane kliniczne na ten temat są nieliczne. Ustalono w literaturze, że częstość występowania zespołu metabolicznego, dobrego czynnika prognostycznego cukrzycy typu 2 i choroby wieńcowej, jest znacznie wyższa u pacjentów otrzymujących leków przeciwpsychotyczne. Stany te są związane z licznymi powikłaniami (w tym: zgonami, amputacjami, chorobą niedokrwinną serca itp.), które powodują zarówno koszty, jak i zmniejszenie jakości życia. Biorąc jednak pod uwagę długi okres, w którym takie powikłania zachodzą, wymienione obciążenia są

uważane za nieistotne i dlatego w modelu uwzględniono tylko leczenie cukrzycy bez powikłań. Danych dotyczących cukrzycy nie oceniano w żadnym z RCT włączonych do metaanalizy sieciowej. Stąd, biorąc pod uwagę korelację między wzrostem wagi a zespołem metabolicznym, przyjęto (za autorami oryginalnego modelu), że prawdopodobieństwo cukrzycy wynosi 10% wśród osób, u których wzrosła masa ciała. Założono także, że osoba, która nabyła cukrzycę, jest na nią chora aż do końca horyzontu czasowego (lub do śmierci).

W drugiej i trzeciej linii leczenia dane uzyskano analogicznie do prawdopodobieństw dotyczących skuteczności. W przypadku trzeciej linii leczenia, w ramach analizy wrażliwości, nie odnaleziono danych dla klozapiny i przyjęto je na poziomie oszacowanym dla haloperydolu LAI⁵. Tabela 3 przedstawia przyjęte w modelu prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanej terapii⁶.

Tabela 3. Prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanego leku – pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarza

Terapia	Średnia wartość	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI
26-tygodniowe prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała >7%			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	12,43%	2,13%	38,87%
olanzapina LAI	15,06%	1,32%	54,50%
rysperydon LAI	18,39%	0,50%	78,680%
Druga linia leczenia			
leki LAI	15,29%	9,80%	21,74%
leki doustne	1,36%	0,88%	1,95%
Trzecia linia leczenia			
klozapina	1,01%	0,65%	1,44%
leki LAI	15,29%	9,80%	21,74%
leki doustne	1,36%	0,88%	1,95%
26-tygodniowe prawdopodobieństwo EPS			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	15,84%	3,77%	40,30%
olanzapina LAI	12,63%	1,40%	46,19%
rysperydon LAI	23,12%	1,28%	80,15%
Druga linia leczenia			
leki LAI	17,20%	11,00%	24,43%
leki doustne	15,52%	9,94%	22,06%
Trzecia linia leczenia			
klozapina	47,71%	29,33%	66,43%
leki LAI	17,20%	11,00%	24,43%
leki doustne	15,52%	9,94%	22,06%
26-tygodniowe prawdopodobieństwo cukrzycy			
Pierwsza linia leczenia			
arypiprazol LAI	1,24%	-	-

⁵ W modelu jest także możliwe uwzględnienie haloperydolu LAI (po wprowadzeniu odpowiednich danych kosztowych).

⁶ W tabeli przedstawiono również dane dla hipotetycznej terapii złożonej z preparatów doustnych, które mogą być wybrane w modelu xlm jako II lub III linia leczenia. Niemniej jednak, w niniejszym raporcie danych tych nie wykorzystano w obliczeniach, ponieważ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem arypiprazol LAI miałby być stosowany u pacjentów, którzy wykazali się brakiem współpracy (a zatem stosowanie leków doustnych po niepowodzeniu terapią preparatami LAI nie wydaje się bardzo prawdopodobne). Por. przypis dolny 4.

olanzapina LAI	1,51%	-	-
rysperydon LAI	1,84%	-	-
Druga linia leczenia			
leki LAI	1,53%	-	-
leki doustne	0,02%	-	-
Trzecia linia leczenia			
klozapina	0,10%	-	-
leki LAI	1,53%	-	-
leki doustne	0,02%	-	-

Opisane powyżej parametry dotyczą pacjentów w pełni stosujących się do zaleceń lekarza. W przypadku pacjentów niestosujących się w ogóle do zaleceń lekarza pominięto możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem farmakoterapii (z uwagi na nieprzyjmowanie zalecanych dawek leku). Jak wspomniano w opisie struktury modelu (por. rozdział 2.5), pacjenci mogą przestać stosować się do zaleceń lekarza w wyniku przerwania leczenia z innych powodów niż działania niepożądane, zarówno ze stanu pełnego, jak i częściowego stosowania się do zaleceń lekarza. Ponieważ nie odnaleziono informacji na temat odsetka osób w pełni stosujących się do zaleceń lekarza, w podziale na tych, którzy zaczynają stosować się do nich częściowo lub zupełnie przerywają terapię, założono równy podział (1:1).

Roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby w przypadku braku leczenia przyjęto na poziomie placebo, z wyjątkiem pierwszego cyklu po przerwaniu leczenia, w którym założono wyższe ryzyko, z raportu Viguera et al., 1997 [18]. W przypadku wcześniejszej terapii LAI, prawdopodobieństwo było równe ryzyku w grupie placebo LAI, jeśli zaś wcześniejsza terapia była lekami doustnymi, wówczas ryzyku w grupie placebo doustnego. Nie odnaleziono także danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy po nawrocie choroby zaczynają ponownie wcześniej stosowaną terapię i dlatego przyjęto wartość 50%.

W modelu – za autorami oryginalnego modelu – przyjęto, że pacjenci częściowo stosujący się do zaleceń lekarza przyjmują 70% dawek leków w postaci LAI. Założenie takie przekłada się zarówno na koszty farmakoterapii, jak i skuteczność i bezpieczeństwo. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oraz EPS – z powodu braku danych – wyznaczono przyjmując liniową zależność prawdopodobieństw wśród pacjentów w pełni stosujących się oraz niestosujących się do zaleceń lekarskich, z uwzględnieniem odsetka otrzymanych dawek. Przerwanie leczenia z powodów innych niż zdarzenia niepożądane nie jest zależne od liczby przyjętych dawek leku i dlatego uznano, że prawdopodobieństwo tego zdarzenia jest takie same jak dla pacjentów przyjmujących wszystkie dawki.

Analogicznie do chorych niestosujących się do zaleceń lekarza, część pacjentów częściowo stosujących się do zaleceń lekarza ponownie rozpoczyna terapię po nawrocie choroby. Ponieważ nie odnaleziono odpowiednich danych, przyjęto za autorami oryginalnego modelu (którzy powoływali się na opinię ekspertów klinicznych), że odsetek ten musi być niższy niż w przypadku pacjentów rezygnujących z leczenia i oszacowano

na 40%. Tabela 4 przedstawia wartości parametrów przyjęte w modelu dla pacjentów częściowo stosujących się oraz niestosujących się do zaleceń lekarza⁷.

Tabela 4. Wartości parametrów i inne założenia dla pacjentów niestosujących się oraz częściowo stosujących się do zaleceń lekarza. Źródło: [17].

Parametr	Oszacowanie
Pacjenci niestosujący się do zaleceń lekarza	
Odsetek pacjentów FC --> NC po przerwaniu leczenia z innych powodów niż zdarzenia niepożądane (LAI)	50%
Odsetek pacjentów FC --> NC po przerwaniu leczenia z innych powodów niż zdarzenia niepożądane (doustne)	50%
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby (LAI)	27,58%
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby (doustne)	24,91%
Odsetek pacjentów ponownie przyjmujących lek po nawrocie choroby (LAI)	50%
Odsetek pacjentów ponownie przyjmujących lek po nawrocie choroby (doustne)	50%
Pacjenci stosujący się częściowo do zaleceń lekarza	
Odsetek otrzymanych dawek (LAI)	70%
Odsetek otrzymanych dawek (doustne)	50%
Odsetek pacjentów ponownie przyjmujących lek po nawrocie choroby (LAI)	40%
Odsetek pacjentów ponownie przyjmujących lek po nawrocie choroby (doustne)	40%
RR przerwania leczenia z innych powodów vs FC (LAI)	1
RR przerwania leczenia z innych powodów vs FC (doustne)	1

Zgony

Pacjenci ze schizofrenią mają wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z populacją generalną, głównie z powodu otyłości, osiadłego trybu życia, palenia tytoniu oraz w mniejszym stopniu zwiększonego odsetka samobójstw. Zwiększona liczba zgonów jest wyrażona znormalizowanym współczynnikiem śmiertelności, który został oszacowany na 2,6 w publikacji [14]. W modelu pacjenci mogą umrzeć w każdym momencie i w każdym stanie zdrowia. W celu wyznaczenia liczby zgonów w danym cyklu, prawdopodobieństwo zgonu z polskich tabel życia GUS wg płci i wieku (2013 rok) zostało zwiększone znormalizowanym współczynnikiem zgonów w schizofrenii.

2.6.4 Użyteczności

Aby móc wyrazić wyniki jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), stany zdrowia i wszelkie działania niepożądane muszą być połączone z odpowiadającymi im wartościami użyteczności. Użyteczności są zasadniczo wagami preferencji – bardziej pożądane stany zdrowia (w tym kontekście – remisja) powinny otrzymywać większą wagę, a mniej pożądane stany (tu – nawroty choroby) oraz zdarzenia niepożądane – niższą.

Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności uwzględnionych w modelu. W wyniku

⁷ W tabeli przedstawiono również dane dla hipotetycznej terapii złożonej z preparatów doustnych, które mogą być wybrane w modelu xlm jako II lub III linia leczenia. Niemniej jednak, w niniejszym raporcie danych tych nie wykorzystano w obliczeniach, ponieważ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem arypiprazol LAI miałyby być stosowany u pacjentów, którzy wykazali się brakiem współpracy (a zatem stosowanie leków doustnych po niepowodzeniu terapią preparatami LAI nie wydaje się bardzo prawdopodobne).

przeglądu odnaleziono publikację Briggs et al., 2008 [4] znacznie przewyższającą jakością tę oryginalnie wykorzystaną przez autorów modelu, a także odnalezioną w ramach przeglądu, (Lenert et al., 2004 [13]). W oryginalnej publikacji Lenert et al., 2004 zaprezentowano tylko dwie wartości użyteczności występujące w niniejszym modelu – zmiany masy ciała oraz pseudoparkinsonizmu (który można by utożsamić z EPS). Pozostałe wartości autorzy modelu musieli wtórnie wyliczać z wykorzystaniem licznych założeń, np. użyteczność stanu remisji wyznaczono na podstawie konsultacji z ekspertami jako 40% przedstawionej w modelu użyteczności stanu „łagodne objawy schizofrenii”, 30% stanu „umiarkowane objawy z dominacją negatywnych” i 30% stanu „umiarkowane objawy, pozytywne i negatywne” (por. Aneks 3). Dodatkowo, badanie Briggs et al., 2008 jest nowsze i przeprowadzone w populacji europejskiej (w Wielkiej Brytanii). W związku z powyższym w modelu przyjęto wartości użyteczności z publikacji Briggs et al., 2008. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano opcjonalny zestaw użyteczności, pochodzący z badania Lenert et al., 2004 (por. rozdział 2.8). Użyteczność zgonu przyjęto na poziomie 0. Wykorzystane w modelu wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Remisja	0,856	Briggs et al., 2008 [4], table 4
Nawrót	0,498	Briggs et al., 2008 [4], table 4
Śmierć	0,000	założenie

Użyteczności zdarzeń niepożądanych

Ubytki użyteczności związane z doświadczanymi zdarzeniami niepożądanymi przyjęto także na podstawie badania Briggs et al., 2008. W modelu ubytek użyteczności związany z EPS trwa trzy miesiące, po czym występuje poprawa. Z kolei zmniejszenie HRQoL z powodu wzrostu masy ciała jest stałe, ponieważ założono, że wzrost ten po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych pozostaje przez całe życie (por. rozdział 2.6.3).

Tabela 6 przedstawia przyjęte w modelu ubytki użyteczności.

Tabela 6. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Ubytek użyteczności	Źródło
EPS	-0,256	Briggs et al., 2008 [4], table 4
Wzrost masy ciała	-0,089	Briggs et al., 2008 [4], table 4
Cukrzyca (bez powikłań)	-0,151	Briggs et al., 2008 [4], table 4

2.7 Koszty

W modelu wyznaczono koszty substancji czynnych, stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych występujących w modelu z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta).

2.7.1 Koszty substancji czynnych

Cenę komparatorów, tj. rysperydonu LAI (produkty lecznicze Rispolept Consta®) oraz olanzapiny LAI (produkty lecznicze ZypAdhera®) przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków [16]. Cena zbytu netto arypiprazolu LAI (Abilify Maintena®) zaproponowana przez Wnioskodawcę wynosi ██████████ za 1 zestaw w dawce 400 mg. Zgodnie z ustawą refundacyjną cena detaliczna przedmiotowego produktu leczniczego wynosi zatem ██████████. Przy takiej cenie miesięczny koszt stosowania leku dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia, co wyznacza odpłatność ryczałtową dla pacjenta. Z perspektywy NFZ oznacza to koszt ██████████ za opakowanie, które zużywane jest raz na miesiąc.

Tabela 7 przedstawia koszt interwencji oraz komparatorów, wraz z oszacowanym kosztem całego cyklu. Koszt cyklu został wyznaczony jako iloczyn ceny opakowania leku i liczby opakowań stosowanych w ciągu 26 tygodni. W przypadku olanzapiny LAI i rysperydonu LAI, koszt cyklu uzyskano jako średnią kosztu cyklu dla opakowania w danej dawce ważoną udziałem w rynku tej dawki (por. Tabela 1).

Tabela 7. Koszt substancji czynnych – interwencji i komparatorów

Dawka	Cena detaliczna (PLN)	Koszt cyklu - perspektywa wspólna (PLN)	Cena NFZ (PLN)	Koszt cyklu - perspektywa NFZ (PLN)
Arypiprazol (Abilify Maintena)				
400 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Olanzapina (ZypAdhera)				
210mg	640,17	6 906,20	630,95	6 855,02
300mg	909,17		902,73	
405mg	1 223		1 218,68	
Rysperydon (Risolept Consta)				
25mg	323,43	6 997,94	316,06	6 948,21
37,5mg	478,89		475,69	
50mg	634,36		631,16	

Ponadto wyznaczono ceny doustnych leków przeciwpsychotycznych (w przeliczeniu za 1 DDD), które są stosowane w modelu w trzeciej linii w ramach analizy wrażliwości (klozapina) i które poprzedzają terapię preparatami o przedłużonym działaniu⁸. Średnie koszty dla każdej z substancji czynnych wyznaczono jako suma iloczynu ceny poszczególnych preparatów za 1 DDD oraz ich udziałów w rynku (najaktualniejsze roczne dane DGL – od września 2013 roku do sierpnia 2014 roku). W przypadku arypiprazolu cena z obu perspektyw ██████████

██████████. Tabela 8 przedstawia koszty substancji czynnych (w przeliczeniu za 1 DDD) podawanych doustnie.

⁸ A także mogą być użyte do wyznaczenia kosztu hipotetycznej terapii złożonej z preparatów doustnych, które mogą być wybrane w modelu xlsx jako II lub III linia leczenia (por. przypis dolny 4).

Tabela 8. Koszt substancji czynnych (za 1 DDD) podawanych doustnie oraz ich udział w rynku

Preparat doustny	Cena detaliczna/DDD (PLN) - perspektywa wspólna	Cena NFZ/DDD (PLN)	Udział w rynku
arypiprazol			11,47%
olanzapina	3,86	3,56	61,72%
rysperydon	2,50	2,12	11,26%
kwetiapina	3,82	3,07	15,55%
klozapina	2,11	2,03	-

2.7.2 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych

W modelu konieczne było wyznaczenie kosztów związanych ze:

- stanami zdrowia: nawrotem choroby oraz remisją,
- zdarzeniami niepożądanymi: wzrostem masy ciała, ostrymi EPS i cukrzycą bez powikłań,
- kosztami zmiany farmakoterapii oraz podania leków w postaci zastrzyków domięśniowych.

Tabela 9 przedstawia koszty przyjęte w modelu z obu perspektyw. W celu wyznaczenia tych kosztów konieczna była porada eksperta odnośnie do rodzaju procedur, czasu ich stosowania, odsetka pacjentów poddających się im etc. Aneks 1 przedstawia szczegóły tych oszacowań.

Tabela 9. Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych (w czasie cyklu)

Kategoria kosztu	Koszt – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt – perspektywa NFZ (PLN)
nawrót choroby	11 279,85	11 528,56
remisja	3 155,34	3 301,64
wzrost masy ciała	50,80	50,80
ostre EPS	135,20	149,76
cukrzyca bez powikłań	55,09	118,35
zmiana farmakoterapii	1 493,10	1 493,10

2.8 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ następujących wartości parametrów na ostateczny wynik:

- Opcjonalne zestawy stopy dyskontowania, zalecanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:
 - 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 1),
 - 5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów (scenariusz 2),
 - 0% dla efektów zdrowotnych i 0% dla kosztów (scenariusz 3),
- Opcjonalny zestaw użyteczności (scenariusz 4) – na podstawie badania Lenert et al., 2004 [13], (por. rozdział 2.6.4 oraz Aneks 3):
 - W publikacji Lenert et al., 2004 oceniano stany zdrowia związane ze schizofrenią na podstawie wyników uzyskanych skalą PANSS (ang. Positive and Negative Symptom Scale), które zostały zgromadzone podczas dużego wieloosrodkowego badania przeprowadzonego w USA. W badaniu zdefi-

niowano osiem stanów w oparciu o grupowanie objawów odzwierciedlających typ choroby i stopień nasilenia. Wyceny tych stanów oparto na próbie 441 osób z populacji ogólnej USA, stosując technikę standardowej loterii (SG, ang. *standard gamble*) (Tabela 10).

Tabela 10. Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii z badania Lenert et al., 2004

Nr	Opis stanu zdrowia	N	Użyteczności
1	Łagodne objawy	441	0,88
2	Umiarkowane z dominacją objawów negatywnych	208	0,75
3	Umiarkowane z pozytywnymi i negatywnymi objawami	303	0,74
4	Ciężkie z dominacją objawów negatywnych	155	0,63
5	Ciężkie z objawami pozytywnymi i poznawczymi	207	0,65
6	Ciężkie z objawami negatywnymi i poznawczymi	209	0,53
7	Ciężkie z dominacją objawów pozytywnych	223	0,62
8	Ekstremalnie ciężkie objawy	441	0,42

- W celu wyznaczenia wartości użyteczności stanów zdrowia modelu (remisja i nawrót choroby) na podstawie badania Lenert et al., 2004, przyjęto (zgodnie z opinią ekspertów w wytycznych NICE), że HRQoL osób z remisją choroby odpowiada w 40% stanowi zdrowia nr 1 (Tabela 10), a w 30% stanowi nr 2 i nr 3. W przypadku nawrotu choroby uznano, że użyteczności odpowiada w 60% stanowi nr 7, zaś w pozostałych 40% stanowi nr 8. Użyteczności zgonu przyjęto na poziomie 0. Wyznaczone w ten sposób wartości użyteczności stanów zdrowia przedstawia Tabela 11.

Tabela 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
Remisja	0,799	Lenert et al, 2004
Nawrót	0,540	Lenert et al, 2004
Śmierć	0,000	Lenert et al, 2004

- Wartości użyteczności związane z ostrymi EPS oraz wzrostem masy ciała przyjęto także z badania Lenert et al., 2004. W modelu założono, że zmniejszenie HRQoL spowodowane ostrymi EPS odpowiada opisanemu parkinsonizmowi. Wyniki użyteczności dla cukrzycy bez powikłań przyjęto zaś z badania UKPDS [5]. Tabela 12 przedstawia przyjęte w modelu wartości użyteczności.

Tabela 12. Wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Użyteczność	Źródło
EPS	0,888	Lenert et al, 2004
Wzrost masy ciała	0,959	Lenert et al, 2004
Cukrzyca (bez powikłań)	0,780	UKPDS outcomes model

- Zastosowanie powyższego zestawu użyteczności wiąże się z modyfikacją modelu – z addytywnego na multiplikatywny (por. rozdział 2.6.4).
- Alternatywna trzecia linia leczenia (scenariusz 5) – w ramach trzeciej linii leczenia przyjęto, że pacjenci stosują kłozapinę. Przyjęte wartości parametrów przedstawiono w rozdziałach: 2.6.3 i 2.7.1. Przyjęcie takiego hipotetycznego scenari-

sza umożliwi zaobserwowanie ICUR przede wszystkim przy niższym koszcie trzeciej linii leczenia w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

- Dawkowanie komparatora (scenariusz 6) – substancji czynnej olanzapina 300 mg – co dwa tygodnie (a nie co cztery), co wynika z różnych możliwości dawkowania zgodnie z ChPL.
- Przyjęcie dożywnotnego (scenariusz 7) oraz jednorocznego horyzontu czasowego (scenariusz 8), aby zobaczyć, jak zmienia się wynik w maksymalnym i minimalnym horyzoncie.

Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

W modelu dla prawdopodobieństw występujących zdarzeń (np. prawdopodobieństwo nawrotu choroby) przyjęto rozkład beta, dla danych kosztowych rozkład gamma, a dla RR rozkład log normalny. Są to rozkłady typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Za autorami oryginalnego modelu przyjęto, że odchylenie standardowe określonych parametrów jest równe 20% wartości deterministycznej (z wyjątkiem spadków użyteczności, dla których zastosowano 5%).

2.9 Cena progowa

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią, jest równy wysokości proggu.

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i wszystkich scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

W niniejszej analizie cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza proggu opłacalności.

2.10 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w ramach której wykonano następujące testy:

- wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0;
- przyjęto jednostkowe wartości użyteczności, aby sprawdzić, czy wówczas QALY jest równe liczbie lat życia,

- odsetki zdarzeń niepożądanych oraz parametry skuteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić, czy efekty zdrowotne we wszystkich porównywanych terapiach są takie same.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

W ramach walidacji zewnętrznej można stwierdzić, że model uwzględniający wiele stanów zdrowia związanych ze schizofrenią oraz zdarzenia niepożądane związane z terapią powinien w sposób dostatecznie dobry odzwierciedlać rzeczywisty przebieg choroby i wpływ terapii na nią.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie arypiprazolu LAI w 10-letnim horyzoncie czasowym wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,083 w porównaniu z rysperydonem LAI oraz o ok. 0,075 w porównaniu z olanzapiną LAI. Koszt terapii przedmiotowym produktem leczniczym był wyższy od terapii rysperydonem LAI o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej i o ok. ██████████ z perspektywy NFZ, a od terapii olanzapiną LAI koszt ten był wyższy o ok. ██████████ z perspektywy wspólnej i o ██████████ z perspektywy NFZ. Arypiprazol LAI nie przekroczył progu opłacalności kosztowej w porównaniu z rysperydonem LAI – ICUR oszacowano na ██████████ z perspektywy wspólnej oraz ██████████ z perspektywy NFZ. Arypiprazol LAI nie przekroczył progu opłacalności kosztowej także w porównaniu z olanzapiną – ICUR oszacowano na ██████████ z perspektywy wspólnej oraz ██████████ z perspektywy NFZ. Poniżej w tabelach przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 13. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN)

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
QALY	6,612	6,529	6,537
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
w tym: subst. czynnej (I linia)	██████████	██████████	██████████
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
w tym: subst. czynnej (I linia)	██████████	██████████	██████████

Tabela 14. Wyniki: Inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN)

	Wyniki		Ceny progowe	
	Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ	
Arypiprazol LAI vs	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY inkrementalne	0,083	0,075	██████████	██████████
ICUR (PLN/QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny	██████████	██████████	██████████	██████████
QALY inkrementalne	0,083	0,075	██████████	██████████
ICUR (PLN/QALY)	██████████	██████████	██████████	██████████

3.2 Analiza wrażliwości

Na podstawie analizy wrażliwości można stwierdzić, że arypiprazol LAI jest terapią opłacalną.

3.2.1 Scenariusz 1: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania

W przypadku opcjonalnego zestawu stóp dyskontowych, tj. 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów, w porównaniu z rysperydonem ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej, w przypadku zaś porównania z olanzapiną ICUR na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Koszty związane ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 13.

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: efekty zdrowotne

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
QALY	7,657	7,562	7,572

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
	Perspektywa wspólna		Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Arypiprazol LAI vs Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY inkrementalne	0,095	0,085	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Arypiprazol LAI vs Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY inkrementalne	0,095	0,085	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Scenariusz 2: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu stóp dyskontowych, tj. 5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów, w porównaniu arypiprazolu z rysperydonem ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W przypadku porównania z olanzapiną, ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Koszty związane ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 13.

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: efekty zdrowotne

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
QALY	6,237	6,158	6,165

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
	Perspektywa wspólna		Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Arypiprazol LAI vs Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY inkrementalne	0,079	0,072	[REDACTED]	[REDACTED]

ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,079	0,072		
ICUR (PLN/QALY)				

3.2.3 Scenariusz 3: opcjonalny zestaw stóp dyskontowania

W przypadku braku dyskontowania efektów zdrowotnych oraz kosztów w porównaniu arypiprazolu z rysperydonem ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej, zaś w przypadku porównania z olanzapiną ICUR oszacowano odpowiednio na [REDACTED] i [REDACTED]. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Efekt zdrowotny związany ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 15.

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: koszty i efekty zdrowotne

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
QALY	7,657	7,562	7,572
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypiprazol LAI vs	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,095	0,085		
ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,095	0,085		
ICUR (PLN/QALY)				

3.2.4 Scenariusz 4: opcjonalny zestaw użyteczności

W przypadku użycia modelu multiplikatywnego z opcjonalnym zestawem użyteczności, tj. z badania Lenert et al. [13], wyznaczonym w populacji osób chorych na schizofrenię, w porównaniu arypiprazolu z rysperydonem ICUR wyniósł [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej [REDACTED], a w porównaniu z olanzapiną [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Koszty związane ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 13.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: efekty zdrowotne

	Arypiprazol LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
QALY	6,344	6,301	6,299

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypiprazol LAI vs	Risperidon LAI	Olanzapina LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,043	0,045		
ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,043	0,045		
ICUR (PLN/QALY)				

3.2.5 Scenariusz 5: alternatywna trzecia linia leczenia

W przypadku zastosowania alternatywnej trzeciej linii leczenia, w porównaniu arypiprazolu z risperydonom ICUR oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej, a w porównaniu z olanzapiną [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Koszty związane ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 13.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: koszty i efekty zdrowotne

	Arypiprazol LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
QALY	6,596	6,512	6,518
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypiprazol LAI vs	Risperidon LAI	Olanzapina LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,084	0,078		
ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,084	0,078		
ICUR (PLN/QALY)				

3.2.6 Scenariusz 6: opcjonalne dawkowanie olanzapiny

W przypadku dawkowania olanzapiny co dwa tygodnie (a nie co cztery) terapia tym lekiem [REDAKTOWANE] w porównaniu z arypiprazolem. Olanzapina jest wówczas terapią [REDAKTOWANE]. Zmiana dawkowania wpływa w modelu także na wyniki dla porównania arypiprazolu z rysperydonem, z powodu wyższego kosztu II i III linii leczenia, co powoduje nieznaczne obniżenie ICUR w porównaniu ze scenariuszem podstawowym. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR oraz ceny progowe w zależności od perspektywy. Efekty zdrowotne związane ze stosowaną terapią przedstawia Tabela 13.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: koszty

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym: subst. czynnej (I linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym: subst. czynnej (I linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypiprazol LAI vs	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY inkrementalne	0,083	0,075	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ICUR (PLN/QALY)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY inkrementalne	0,083	0,075	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ICUR (PLN/QALY)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.2.7 Scenariusz 7: dożywotni horyzont czasowy

W dożywotnim horyzoncie czasowym ICUR dla porównania arypiprazolu z rysperydonem oszacowano na [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej, a w przypadku porównania z olanzapiną odpowiednio na [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR i ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: efekty zdrowotne oraz koszty

	Arypiprazol LAI	Rysperydon LAI	Olanzapina LAI
QALY	13,766	13,652	13,674
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym: subst. czynnej (I linia)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

w tym: subst. czynnej (I linia)				
---------------------------------	--	--	--	--

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypipryzol LAI vs	Risperidon LAI	Olanzapina LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,115	0,092		
ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,115	0,092		
ICUR (PLN/QALY)				

3.2.8 Scenariusz 8: jednoroczny horyzont czasowy

W jednorocznym horyzoncie czasowym w porównaniu z risperidonem, ICUR oszacowano na [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej, zaś w porównaniu z olanzapiną odpowiednio na [redacted] i [redacted]. W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią oraz inkrementalne koszty i QALY, ICUR i ceny progowe w zależności od perspektywy.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 8: efekty zdrowotne oraz koszty

	Arypipryzol LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
QALY	0,807	0,795	0,798
Perspektywa wspólna (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			
Perspektywa NFZ (PLN)			
Koszty całkowite			
w tym: subst. czynnej (I linia)			

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 8: Inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe

	Wyniki		Ceny progowe	
Perspektywa wspólna				
Arypipryzol LAI vs	Risperidon LAI	Olanzapina LAI	Risperidon LAI	Olanzapina LAI
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,012	0,009		
ICUR (PLN/QALY)				
Perspektywa NFZ				
Koszt inkrementalny				
QALY inkrementalne	0,012	0,009		
ICUR (PLN/QALY)				

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

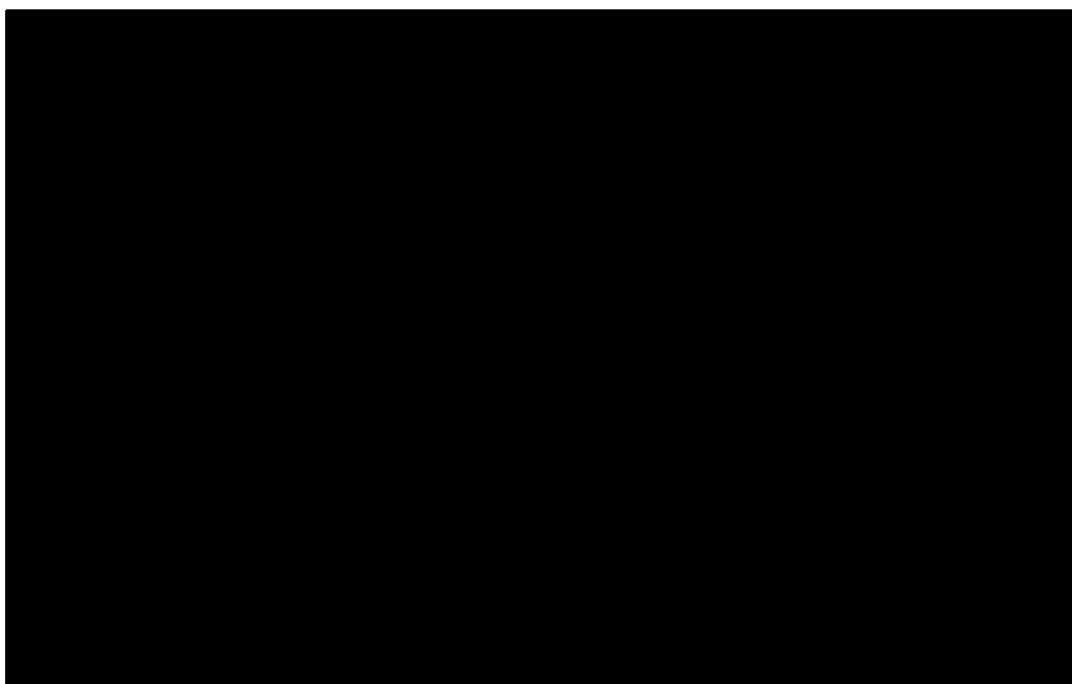
Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa wykazują wysokie prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności arypiprazolu, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

3.3.1 Aripiprazol LAI vs rysperydon LAI

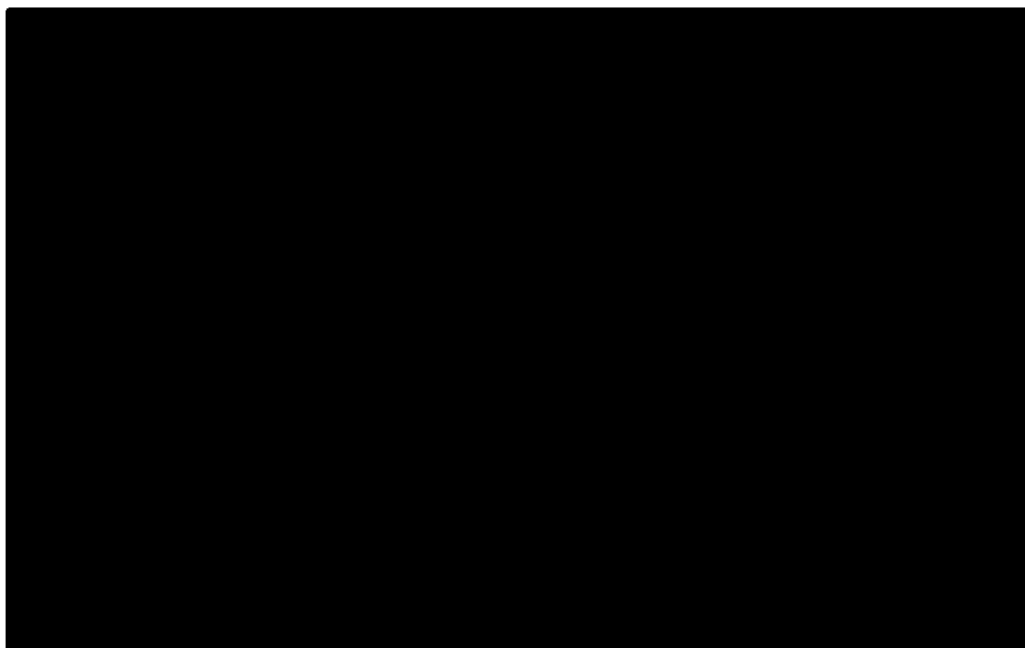
Perspektywa NFZ

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 3), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii aripiprazolem w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 4). Z rysunku wynika około [REDACTED] prawdopodobieństwo, że aripiprazol w porównaniu z rysperydonem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla porównania aripiprazolu LAI z rysperydonem LAI z perspektywy NFZ, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



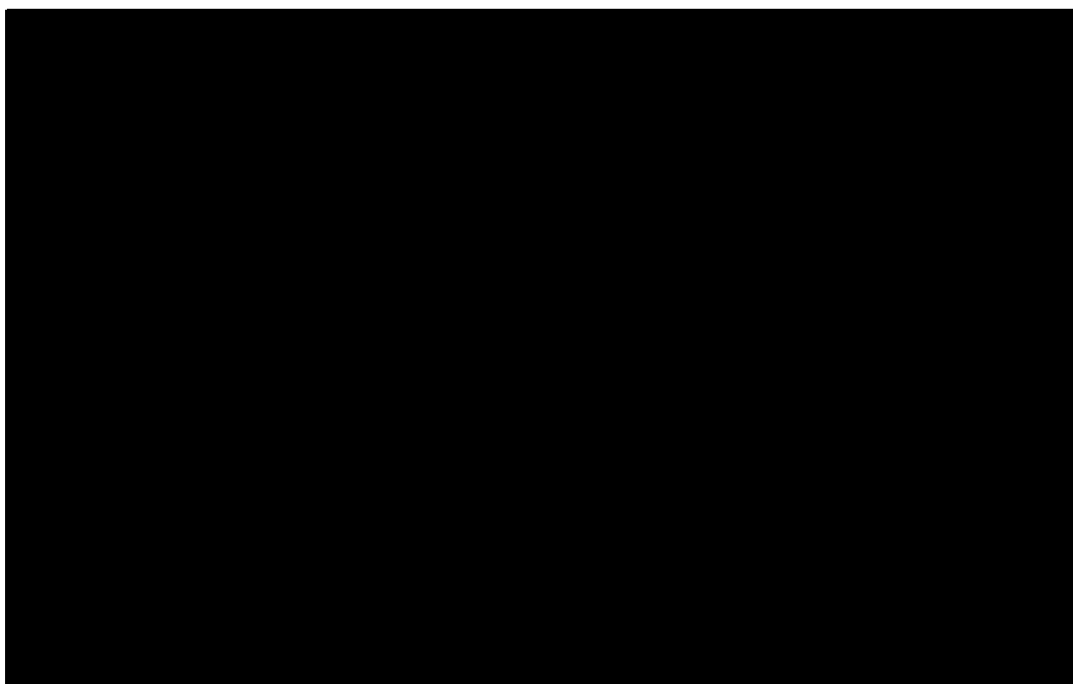
Rysunek 4. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z rysperydonem LAI z perspektywy NFZ



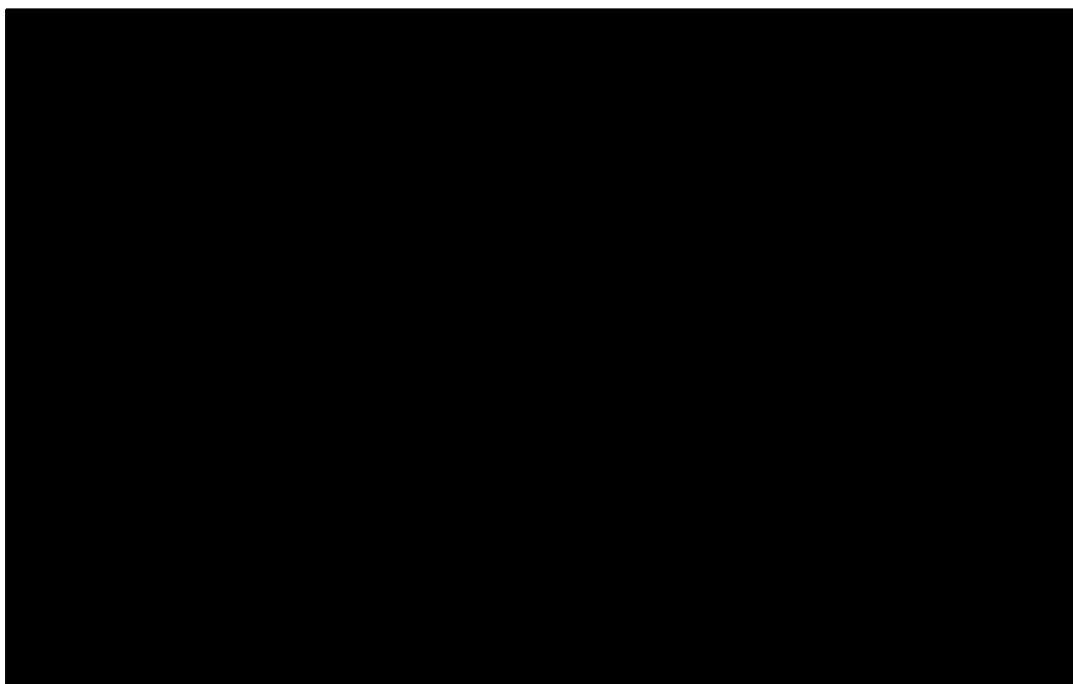
Perspektywa wspólna

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 5), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii arypiprazolem w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 6). Z rysunku wynika około [redacted] prawdopodobieństwo, że arypiprazol w porównaniu z rysperydonem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania aripiprazolu LAI z rysperydonem LAI z perspektywy wspólnej, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla aripiprazolu LAI w porównaniu z rysperydonem LAI z perspektywy wspólnej



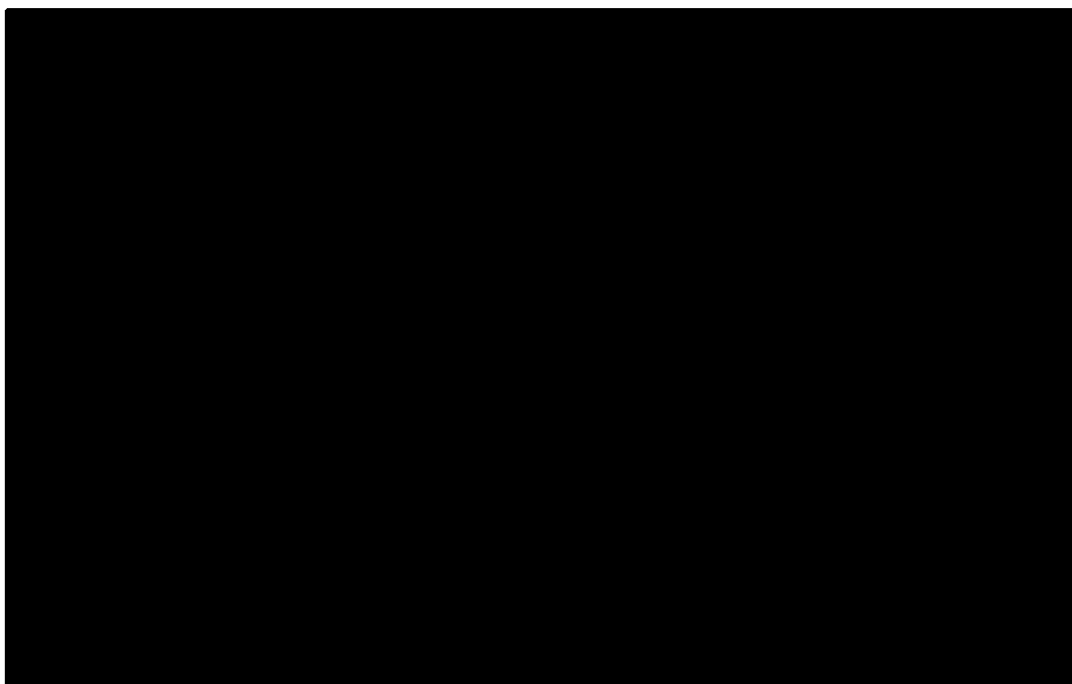
3.3.2 Aripiprazol LAI vs olanzapina LAI

Perspektywa NFZ

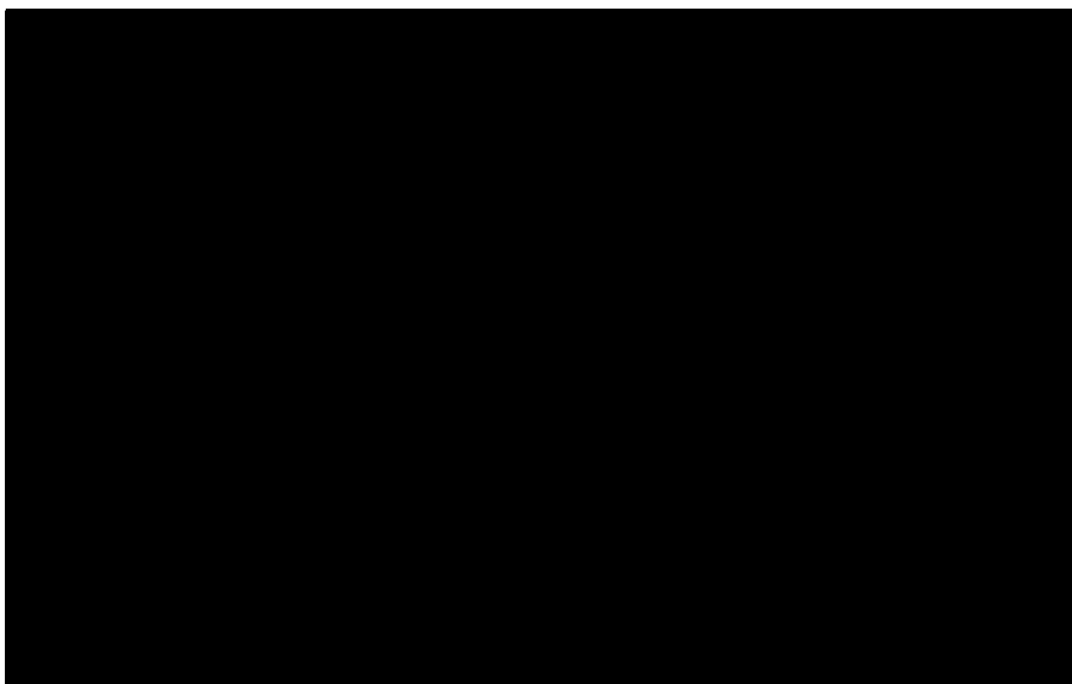
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 7), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji.

Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii aripiprazolem w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 8). Z rysunku wynika około [REDACTED] prawdopodobieństwo, że aripiprazol w porównaniu z olanzapiną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 7. Wykres rozrzutu dla porównania aripiprazolu LAI z olanzapiną LAI z perspektywy NFZ, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



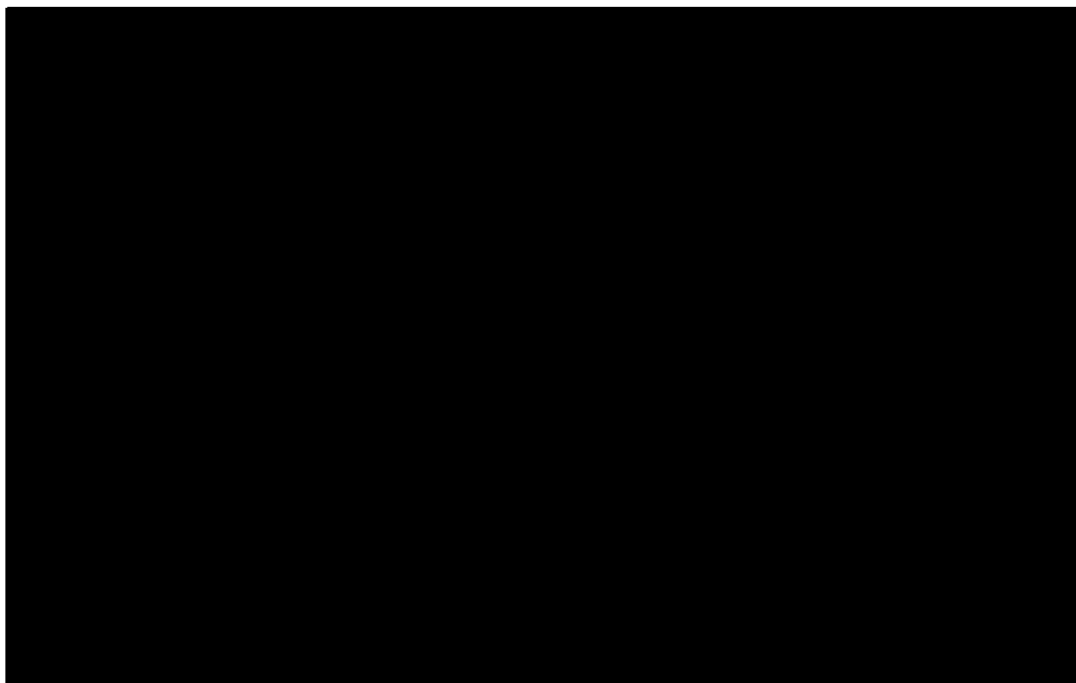
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności dla aripiprazolu LAI w porównaniu z olanzapiną LAI z perspektywy NFZ



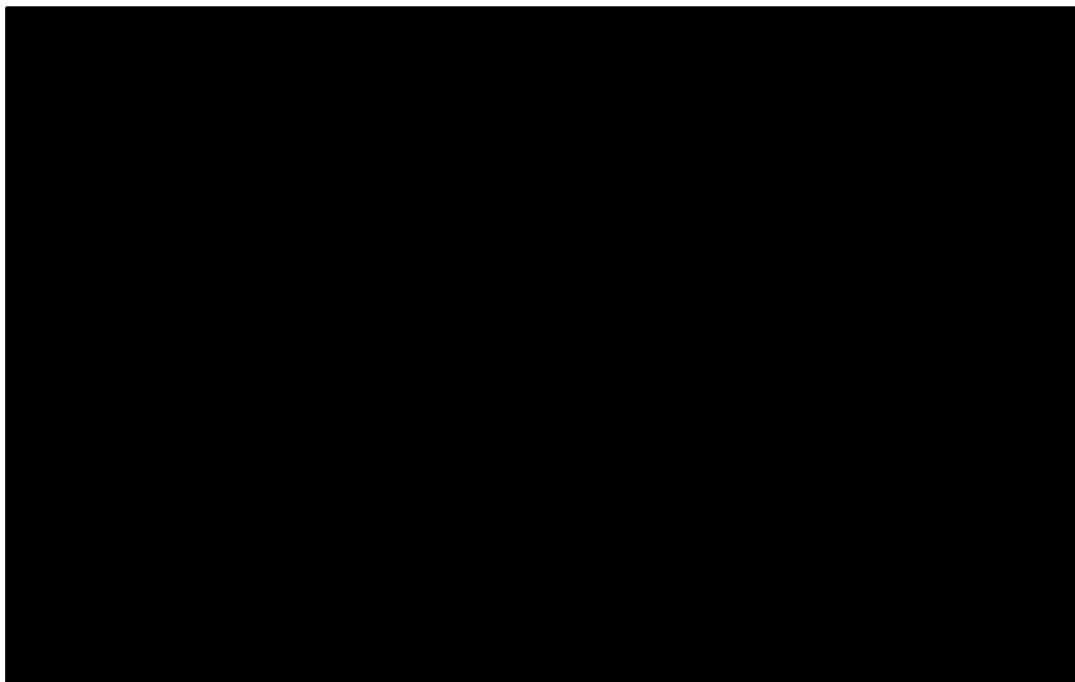
Perspektywa wspólna

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 9), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii aripiprazolem w zależności od przyjętego progu opłacalności (Tabela 17). Z rysunku wynika około [redacted] prawdopodobieństwo, że aripiprazol w porównaniu z olanzapiną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 119 577 PLN/QALY.

Rysunek 9. Wykres rozrzutu dla porównania aripiprazolu LAI z olanzapiną LAI z perspektywy wspólnej, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 10. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z olanzapiną LAI z perspektywy wspólnej



4 Ograniczenia analizy

W trakcie wykonywania analizy ekonomicznej zidentyfikowano jej kilka ograniczeń. Przede wszystkim w modelu występuje wiele parametrów, którym należało przypisać odpowiednie wartości, na podstawie różnych źródeł danych. Kompleksowość modelu wynika jednak bezpośrednio z rodzaju choroby – schizofrenia jest chorobą złożoną i dlatego leki przeciwpsychotyczne należy oceniać uwzględniając różne aspekty.

Kolejnym ograniczeniem była parametryzacja skuteczności i bezpieczeństwa z wykorzystaniem porównań pośrednich. Ograniczenie to wynika z braku badań porównujących bezpośrednio przedmiotowy produkt leczniczy z komparatorami. W modelu podjęto próbę porównania leków poprzez placebo. Przeliczenie danych wiąże się jednak zawsze z dużą niepewnością, spowodowaną kumulacją błędów, które pojawiają się przy porównaniach pośrednich.

Za ograniczenie można także uznać przyjęcie parametryzacji w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa za autorami oryginalnego modelu. Wydaje się jednak, że autorzy tego modelu podczas parametryzacji obiektywnie dobierali parametry – przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej potwierdza jakościowo uzyskane wyniki. Dodatkowo uzyskane wyniki – zarówno jeśli chodzi o listę badań, jak i charakter wyników porównania aripiprazolu LAI do komparatorów – są zgodne między autorami oryginalnego modelu i dokumentem analizy skuteczności klinicznej stanowiącej część niniejszego raportu HTA.

Pewnym ograniczeniem jest także problem wyboru terapii w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia w modelu. W niniejszej analizie przyjęto terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI. Takie podejście wydaje się lepszym rozwiązaniem niż terapia lekami doustnymi, ponieważ zgodnie z wnioskowanym wskazaniem aripiprazol LAI miałby być stosowany u pacjentów, którzy wykazali się brakiem współpracy.

Do ograniczeń modelu można także zaliczyć ocenę kosztów z wykorzystaniem opinii eksperta (por. Aneks 1). Wynika to z faktu, że nie odnaleziono wiarygodnych badań kosztowych dla Polski. Niemniej jednak wydaje się, że koszty stanów zdrowia w schizofrenii oraz zdarzeń niepożądanych udało się wyznaczyć odzwierciedlając jak najlepiej polską rzeczywistość.

5 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena kosztowej efektywności stosowania arypiprazolu LAI (Abilify Maintena®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w trakcie leczenia neuroleptykami spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy, u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu. Oceny dokonano w porównaniu z refundowanymi neuroleptykami nowej generacji o przedłużonym uwalnianiu, tj. olanzapiną LAI i rysperydonem LAI.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego zagranicznego modelu, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, co wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Schizofrenia wiąże się bowiem nie tylko z większym ryzykiem zgonu, ale także silnie wpływa na jakość życia chorego, tak więc określenie wpływu leczenia na tę jakość jest istotnym elementem oceny uzyskiwanych korzyści klinicznych, które należy zestawić z ponoszonymi wydatkami na leczenie. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, w analizie podstawowej zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W modelu uwzględniono trzy grupy pacjentów, wyróżnione ze względu na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich, tj. pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarskich, częściowo stosujący się oraz niestosujący się. Pacjenci mogą znajdować się w stanie remisji, nawrotu choroby lub zgonu. Pacjenci mogą stosować leki w ramach trzech linii leczenia. W ramach pierwszej linii pacjenci stosują interwencję albo komparatory. W przypadku braku skuteczności leków lub działań niepożądanych wszyscy pacjenci w ramach drugiej i trzeciej linii leczenia stosują terapię o charakterystyce wynikającej ze średniej skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI.

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano wpływ najbardziej niepewnych wartości parametrów na wynik. Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, ukazującą rozkład ICUR.

W wyniku przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki. Porównaniu z dwoma komparatorami arypiprazol LAI jest lekiem kosztowo użytecznym – oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności nie przekraczały przyjętego w Polsce progu opłacalności, wynoszącego 119 577 PLN/QALY. ICUR w porównaniu z rysperydonem oszacowano na [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz [REDACTED] z perspektywy NFZ, w porównaniu z olanzapiną zaś na [REDACTED] (odpowiednio) [REDACTED] i [REDACTED].

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza stabilność modelu i kosztową użyteczność stosowania przedmiotowego produktu leczniczego. W szczególności wydłużenie horyzontu czasowego oraz uwzględnienie innego schematu dawkowania olanzapiny LAI powoduje jeszcze większe obniżenie ICUR.

Także amerykański model, odnaleziony w ramach przeglądu systematycznego, wykazał opłacalność kosztową stosowania przedmiotowego produktu leczniczego w porównaniu z komparatorem (paliperidonem LAI) – arypiprazol LAI był w zależności od scenariusza terapią dominującą albo ICER wynosił maksymalnie \$19 968 (ok. 60 800 PLN) za uniknięty nawrót choroby (co w warunkach amerykańskich jest niższym kosztem niż koszt jednostkowy nawrotu choroby).

Dostępny model ekonomiczny, pomimo ograniczeń (por. rozdział 4), jest przejrzysty i wiarygodny – pozytywnie przeszedł walidację wewnętrzną i zewnętrzną. Ponadto, miesięczny koszt terapii arypiprazolu jest porównywalny do rysperydonu i olanzapiny. Dowody kliniczne wskazują, że na pewno nie jest gorszy, więc konkluzja jest odporna na założenia – niniejszy model ma na celu jedynie próbę jej skwantyfikowania.

Aneks 1. Wybrane koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz stanów zdrowia związanych ze schizofrenią

Przy wyznaczaniu kosztu stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych w modelu, wystąpiono o konsultacje do polskiego eksperta, [REDAKTOWANE], wybranego po posiedzeniu rady doradczej (ang. *advisory board*), obejmującego ekspertów klinicznych: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wszystkie koszty uwzględniano w horyzoncie 6 miesięcy. Rozważano koszty zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy pacjenta (jako składową perspektywę połączoną). Średni koszt punktu dla procedur NFZ przyjęto ze szpitali w trzech województwach: mazowieckim, lubelskim i śląskim. Szczegóły wszystkich wyliczeń znajdują się w załączonym kalkulatorze (xls) w arkuszu „Resorce_use_Poland”. W efekcie konsultacji z ekspertem uzyskano następujące koszty.

Koszt nawrotu choroby

W ramach kosztu nawrotu choroby uwzględniono:

1. koszty hospitalizacji,
2. koszty wizyt ambulatoryjnych,
3. koszty opieki psychologicznej,
4. koszty rehabilitacji psychiatrycznej.

Ad 1. Koszty hospitalizacji

Przyjęto, że 90% pacjentów z nawrotem choroby jest hospitalizowanych, przy czym przyjęto następującą strukturę:

- 80% pacjentów w ramach opieki szpitalnej,
- 20% pacjentów w ramach opieki dziennej.

Czas hospitalizacji przyjęto:

- dla opieki szpitalnej – na podstawie danych z Instytutu Psychiatrii i Neurologii [3],
- dla opieki dziennej – taki sam, jak dla opieki szpitalnej.

Pozostałe 10% osób, które nie są hospitalizowane, lecz się prywatnie – raz na tydzień przez cztery tygodnie przychodzi do nich lekarz do domu. Założono (na podstawie opinii eksperta), że koszt takiej wizyty wynosi średnio 100 PLN. Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 31.

Ad 2. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Przyjęto, że wszyscy pacjenci odbywają średnio po 3 wizyty w ciągu 6 miesięcy. Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 31.

Ad 3. Koszty opieki psychologicznej

Założono, że ogółem 30% pacjentów objętych jest opieką psychologiczną. Przyjęto przy tym, że 2/3 z nich ponosi ten koszt samodzielnie, zaś pozostała część pacjentów generuje koszty z perspektywy NFZ. Dodatkowo w grupach:

- pacjenci samodzielnie finansujący opiekę psychologiczną:
 - 50% z nich ma rozmowy wspierające 1-2 razy w miesiącu (do obliczeń przyjęto 1,5 razy w miesiącu),
 - 50% z nich odbywa intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień,
- pacjenci finansowani w ramach NFZ
 - 100% z nich ma rozmowy wspierające lub grupę wsparcia raz na miesiąc.

W wyznaczaniu średniej liczby wizyt w miesiącu przyjęto upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci (a nie 90%) byli hospitalizowani przez 72 dni (por. koszty hospitalizacji). Oznacza to, że opieka psychologiczna zaczyna się dopiero po wyjściu ze szpitala. Założenie takie nie wpływa znacząco na wyniki kosztowe, a jednocześnie umożliwia uniknięcie kolejnych założeń (np. jaki odsetek osób niehospitalizowanych jest wśród tych 30% objętych opieką psychologiczną).

Na podstawie opinii eksperta oraz przeglądu cenników usług w prywatnych zakładach w Internecie założono, że koszty wizyt prywatnych wynoszą średnio 100 PLN. Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 31.

Ad 4. Koszty rehabilitacji psychiatrycznej

Założono, że rehabilitacji psychiatrycznej poddaje się 10% chorych, w tym 50% w ramach opieki całodobowej a 50% opieki dziennej. Ponownie, przyjęto upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci (a nie 90%) byli hospitalizowani przez 72 dni. W związku z tym, rehabilitacja psychiatryczna trwała 109 dni. Pozostałe szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 31.

Ostatecznie koszt jednostkowy remisji choroby oszacowano na 11 279,85 PLN z perspektywy NFZ i 11 528,56 PLN z perspektywy wspólnej.

Tabela 31. Koszty nawrotu choroby

HOSPITALIZACJA				
hospitalizacja	90%			
	Liczba dni	% pacjentów	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
Opieka szpitalna	74	80%	Do 70 dni: 165,05 PLN >70 dni 115,54 PLN	5.15.12.0000034 5.15.12.0000036
Opieka dzienna	74	20%	Do 60 dni: 97,33 PLN >60 dni: 68,13 PLN	5.15.12.0000205 5.15.12.0000206
Brak hospitalizacji	10%			
	Liczba wizyt		Koszt jednostkowy	
Domowa wizyta lekarza	4		100,00 PLN	-
Perspektywa NFZ	9 874,16 PLN			

Perspektywa wspólna	9 914,16 PLN			
WIZYTY AMBULATORYJNE				
Liczba wizyt	Koszt jednostkowy		Kod produktu kontraktowanego	
3	50,80 PLN		5.15.12.0000257	
Perspektywa NFZ i wspólna	152,40 PLN			
OPIEKA PSYCHOLOGICZNA				
Finansowanie NFZ	Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
rozmowy wspierające raz na miesiąc	10%	3,57	19,05 PLN	5.15.12.0000132 5.15.12.0000134
Finansowanie samodzielne	Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
rozmowy wspierające 1-2 razy w miesiącu	10%	5,35	100 PLN	-
intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień	10%	15,52	100 PLN	-
Perspektywa NFZ	6,80 PLN			
Perspektywa wspólna	215,51 PLN			
REHABILITACJA PSYCHIATRYCZNA				
Liczba dni	% pacjentów	Koszt jednostkowy		Kod produktu kontraktowanego
109	5%	141,40 PLN		5.15.12.0000040
	5%	Do 80 dni: 95,67 PLN > 80 dni 66,97 PLN		5.15.12.0000007 5.15.12.0000009
Perspektywa NFZ i wspólna	1 246,49 PLN			
KOSZT JEDNOSTKOWY NAWROTU CHOROBY				
Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna	
11 279,85 PLN			11 528, 56 PLN	

Koszty remisji

W ramach kosztu remisji uwzględniono:

1. koszty wizyt ambulatoryjnych,
2. koszty opieki psychologicznej,
3. koszty rehabilitacji psychiatrycznej.

Ad 1. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Przyjęto 2-3 wizyty psychiatryczne (do obliczeń przyjęto 2,5), a także 1 wizytę u lekarza rodzinnego. W obliczeniach nie uwzględniono jednak kosztu wizyty lekarza rodzinnego, ponieważ jest to koszt ryczałtowy, wynoszący 96 PLN na każdego pacjenta w ciągu roku. Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 32.

Ad 2. Koszty opieki psychologicznej

Założono, że opieką psychologiczną objętych jest 15% chorych, 2/3 z nich ponosi ten koszt samodzielnie, zaś pozostała 1/3 pacjentów generuje koszty z perspektywy NFZ. Dodatkowo w grupach:

- pacjenci samodzielnie finansujący opiekę psychologiczną:
 - 50% z nich ma tylko rozmowy wspierające, 1-2 razy w miesiącu (do obliczeń przyjęto 1,5 razy w miesiącu),

- 50% z nich odbywa intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień,
- pacjenci finansowanie w ramach NFZ
 - 100% z nich tylko rozmowy wspierające lub grupę wsparcia raz na miesiąc.

Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 32.

Ad 3. Koszty rehabilitacji psychiatrycznej

Założono, że rehabilitacji psychiatrycznej poddaje się 15% chorych, w tym 50% w ramach opieki całodobowej a 50% opieki dziennej. Czas trwania rehabilitacji to 6 miesięcy. Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 32.

Ostatecznie koszt jednostkowy remisji choroby wyznaczono na 3 155,34 PLN z perspektywy NFZ i 3 301,64 PLN z perspektywy wspólnej.

Tabela 32. Koszty remisji choroby

WIZYTY AMBULATORYJNE					
Liczba wizyt	Koszt jednostkowy		Kod produktu kontraktowanego		
2,5	50,80 PLN		5.15.12.0000257		
Perspektywa NFZ i wspólna		127,00 PLN			
OPIEKA PSYCHOLOGICZNA					
Finansowanie NFZ		Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
rozmowy wspierające raz na miesiąc		5%	6	19,05 PLN	5.15.12.0000132 5.15.12.0000134
Finansowanie samodzielne		Odsetek pacjentów	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
rozmowy wspierające 1-2 razy w miesiącu		5%	9	100 PLN	-
intensywne rozmowy w ramach psychoterapii raz na tydzień		5%	26	100 PLN	-
Perspektywa NFZ		5,72 PLN			
Perspektywa wspólna		152,02 PLN			
REHABILITACJA PSYCHIATRYCZNA					
Liczba dni	% pacjentów	Koszt jednostkowy		Kod produktu kontraktowanego	
183	7,5%	Do 182 dni: 141,40 PLN >180 dni: 98,98 PLN		5.15.12.0000040 5.15.12.0000042	
	7,5%	14 517,42 PLN		5.15.12.0000007 5.15.12.0000009	
Perspektywa NFZ i wspólna		3 022,63 PLN			
KOSZT JEDNOSTKOWY NAWROTU CHOROBY					
Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
3 155,34 PLN			3 301,64 PLN		

Koszty zmiany farmakoterapii

Założono, że przy zmianie farmakoterapii u 30% pacjentów konieczna jest hospitalizacja, zaś pozostałe 70% pacjentów ma średnio 3 dodatkowe wizyty psychiatryczne (por. Tabela 33).

Tabela 33. Koszty zmiany farmakoterapii

Procedura	% pacjentów	Liczba dni/wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
Hospitalizacja	30%	28	165,05 PLN	5.15.12.0000034
Wizyta u psychiatry	70%	3	50,80 PLN	5.15.12.0000257
Perspektywa NFZ i wspólna			1 493,10 PLN	

Koszty podania

Koszt podania leku (interwencji oraz komparatorów) wyznaczono jako podanie realizowane w ramach porady lekarskiej terapeutycznej, która obejmuje czynności pielęgniarskie i oszacowano na 49,82 PLN.

Koszty działań niepożądanych

1. Wzrost masy ciała wymaga dodatkowej porady u lekarza psychiatry oraz porady lekarza rodzinnego.
2. EPS – przyjęto, że w przypadku wystąpienia EPS konieczne będą dodatkowe dwie wizyty u lekarza psychiatry oraz przyjmowanie biperydenu przez 4 tygodnie.
3. Cukrzyca – konserwatywnie przyjęto, że pojawienie się cukrzycy wiąże się jedynie z przyjmowaniem przez pacjenta metforminy.

Ceny leków pochodzą z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [16] (w przypadku metforminy cena za DDD jest to suma iloczynów cen poszczególnych leków w grupie limitowej 15.0 i ich udziału w rynku na podstawie danych DGL za rok 2013).

Szczegóły wyliczeń przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Koszty zdarzeń niepożądanych

Wzrost masy ciała			
Procedura	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
Wizyta u psychiatry	1	50,80 PLN	5.15.12.0000257
Perspektywa NFZ i wspólna		50,80 PLN	
EPS			
Procedura	Liczba wizyt	Koszt jednostkowy	Kod produktu kontraktowanego
Wizyta u psychiatry	2	50,80 PLN	5.15.12.0000257
Procedura	Liczba dni	Koszt za 1 DDD perspektywa NFZ	Koszt za 1 DDD perspektywa wspólna
biperyden	28	1,20 PLN	1,72 PLN
Perspektywa NFZ		135,20 PLN	
Perspektywa wspólna		149,76 PLN	
Cukrzyca			
Procedura	Liczba dni	Koszt za 1 DDD perspektywa NFZ	Koszt za 1 DDD perspektywa wspólna
metformina	183	0,30 PLN	0,65 PLN
Perspektywa NFZ		55,09 PLN	
Perspektywa wspólna		118,35 PLN	

Aneks 2. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących aripiprazolu przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących przedmiotowej substancji czynnej oraz pojęć związanych z różnymi typami analiz ekonomicznych, w abstraktach i tytułach. Wyszukiwano abstrakty od początku 2013 roku, ponieważ przedmiotowy produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu w Europie oraz Stanach Zjednoczonych w połowie 2013 roku. Analizy ekonomiczne opublikowane przed 2013 rokiem dotyczą aripiprazolu doustnego. Strategię wyszukiwania przedstawiają tabele: Tabela 35 i Tabela 36 Tabela 36, a opis selekcji badań Rysunek 11. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 3 abstrakty (2 z bazy Medline i 1 z bazy Cochrane – ograniczono się do kategorii *Economic Evaluations*, z powodu braku rekordów w kategorii *Technology Assessment*). Na podstawie przeglądu pełnych teksów odrzucono dwie publikacje. Odrzucone badania wraz z uzasadnieniem przedstawia Tabela 37. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano jedno badanie: Citrome L., Kamat SA., Sapin C., Baker RA., Eramo A., Ortendahl J., Gutierrez B., Hansen K., Bentley TG. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ.* 2014 May 12:1-10. W tej analizie ekonomicznej porównywano aripiprazol podawany raz w miesiącu (LAI) z paliperidonem LAI u pacjentów ze schizofrenią w USA. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności w rocznym horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono odsetek nawrotu choroby, zdarzenia niepożądane i bezpośrednie koszty medyczne. Dane nt. skuteczności oraz zdarzeń niepożądanych pochodziły z badań klinicznych [9, 12]. Wynikiem modelu był koszt za uniknięcie nawrotu choroby. Arypiprazol okazał się lekiem przynoszącym korzyści kliniczne. W różnych scenariuszach analizy (różne schematy dawkowania) lek w porównaniu z komparatorem wykazywał niższe prawdopodobieństwo nawrotu choroby przy niższym koszcie (wówczas komparator był zdominowany) albo wyższym, ale dającym akceptowalny próg efektywności klinicznej (niższy niż koszt jednostkowy nawrotu choroby), wynoszącym maksymalnie \$19 968 za uniknięty nawrót choroby.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 08.07.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
------	-----------	-----------------

#8	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract])) AND (((Abilify Maintena) OR 7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone) OR aripiprazole) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]) Filters: Publication date from 2013/01/01	17
#7	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract])) AND (((Abilify Maintena) OR 7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone) OR aripiprazole) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept])	82
#6	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	635162
#5	Search (((Abilify Maintena) OR 7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone) OR aripiprazole) OR "aripiprazole" [Supplementary Concept]	2491
#4	Search Abilify Maintena	3
#3	Search 7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl)butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone	8
#2	Search aripiprazole	2491
#1	Search "aripiprazole" [Supplementary Concept]	1479

Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.07.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	aripiprazole	637
#2	7- (4- (4- (2,3-dichlorophenyl) -1-piperazinyl) butyloxy) -3,4-dihydro-2 (1H) -quinolinone	0
#3	Abilify Maintena	0
	w tym:	
	Economic Evaluations	19
	Technology Assessments	11
	Publication Year from 2013	
	Economic Evaluations	3
	Technology Assessments	0

Rysunek 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM)

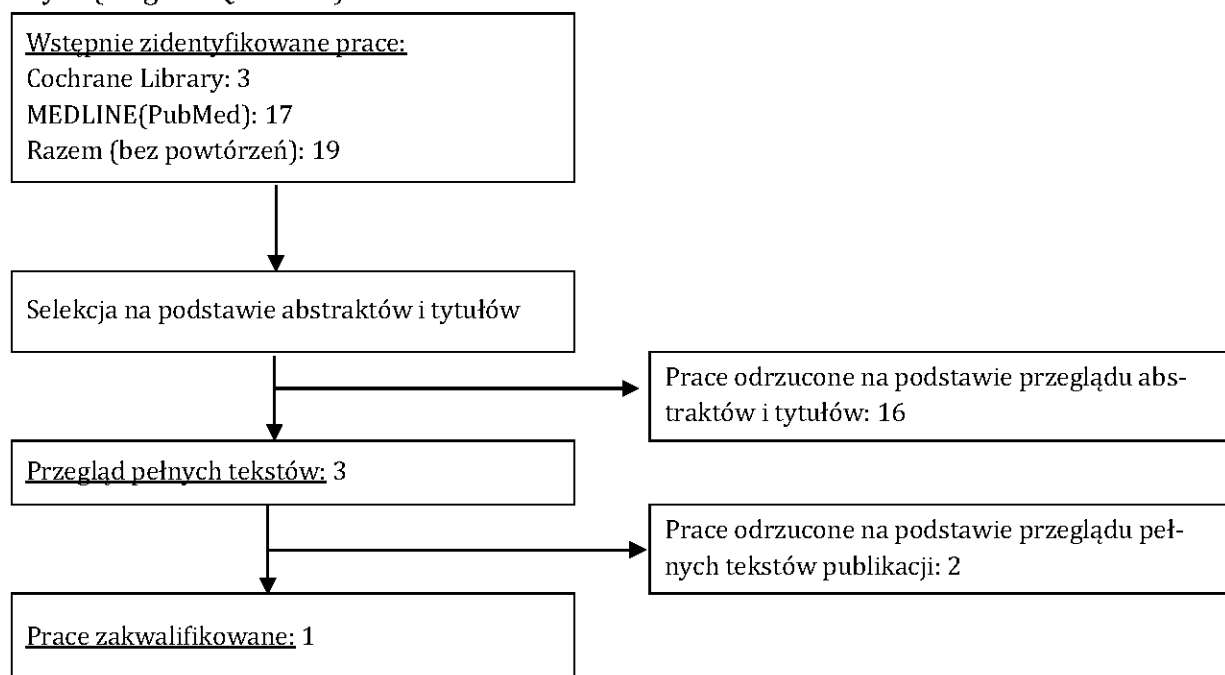


Tabela 37. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Autor	Tytuł, czasopismo	Uzasadnienie
O'Day K., Rajagopalan K., Meyer K., Pikalov A., Loebel A.	Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2013 Sep 13;5:459-70.	Oceniano aripiprazol doustny.
Mete Saylan, M.J. Treur, R. Postema, N. Dilbaz, H. Savas, B.M. Heeg, P.B. Drost	Cost-Effectiveness Analysis of Aripiprazole Augmentation Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Compared to Olanzapine and Quetiapine Augmentation in Turkey: A Microsimulation Approach. <i>Value in Health Regional Issues</i> , Volume 2, Issue 2, Pages 171-180.	

Aneks 3. Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących stanów i zdarzeń niepożądanych występujących w przedmiotowym problemie zdrowotnym oraz pojęć związanych z użytecznością. Przeglądano publikacje w języku angielskim i polskim. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tabela 38 i Tabela 39. Opis selekcji badań przedstawia Rysunek 12. Tabela 40 przedstawia listę prac odrzuconych na podstawie pełnego tekstu wraz z uzasadnieniem. Tabela 41 i Tabela 42 przedstawiają włączono badania pierwotne i wtórne (odpowiednio) wraz z opisem.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 02.07.2014

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#25	Search (((((((extrapyramidal symptom*) OR EPS)) OR weight gain)) OR diabetes) OR ((relapse) OR remission)) AND (((schizophrenia) OR "Schizophrenia"[Mesh])) AND (((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)	116
#24	Search (((((((extrapyramidal symptom*) OR EPS)) OR weight gain)) OR diabetes) OR ((relapse) OR remission)	1021210
#23	Search diabetes	477463
#22	Search (extrapyramidal symptom*) OR EPS	9951
#21	Search extrapyramidal symptom*	2539
#20	Search EPS	7884
#19	Search weight gain	60423
#18	Search (relapse) OR remission	490008
#17	Search relapse	405031
#16	Search remission	112492
#15	Search (schizophrenia) OR "Schizophrenia"[Mesh]	109580
#14	Search "Schizophrenia"[Mesh]	83949
#13	Search schizophrenia	109580
#12	Search (((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	133948
#11	Search (((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))	12736
#10	Search (((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble	31706
#9	Search EQ-5D	3078
#8	Search SF-36	13251
#7	Search hui?	12489
#6	Search time trade-off	2854
#5	Search standard gamble	1082
#4	Search (hrqol) OR "quality of life"	192066
#3	Search hrqol	7845
#2	Search "quality of life"	192026
#1	Search utilit*	122711

Tabela 39. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.07.2014

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
-----	-----------	-----------------

#1	utilit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5753
#2	"quality of life":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29475
#3	hrqol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1096
#4	#2 or #3	29495
#5	standard gamble:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95
#6	time trade-off:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#7	hui?:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	639
#8	SF-36:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2679
#9	EQ-5D:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	630
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	4022
#11	#10 and #4	2590
#12	#11 or #1	8076
#13	schizophrenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8591
#14	MeSH descriptor: [Schizophrenia] explode all trees	4893
#15	#13 or #14	8591
#16	remission:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10924
#17	relapse:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14011
#18	#16 or #17	22436
#19	weight gain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6166
#20	EPS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	497
#21	extrapyramidal symptom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1087
#22	#20 or #21	1401
#23	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25442
#24	#18 or #19 or #22 or #23	53879
#25	#12 and #15 and #24	23

Rysunek 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)

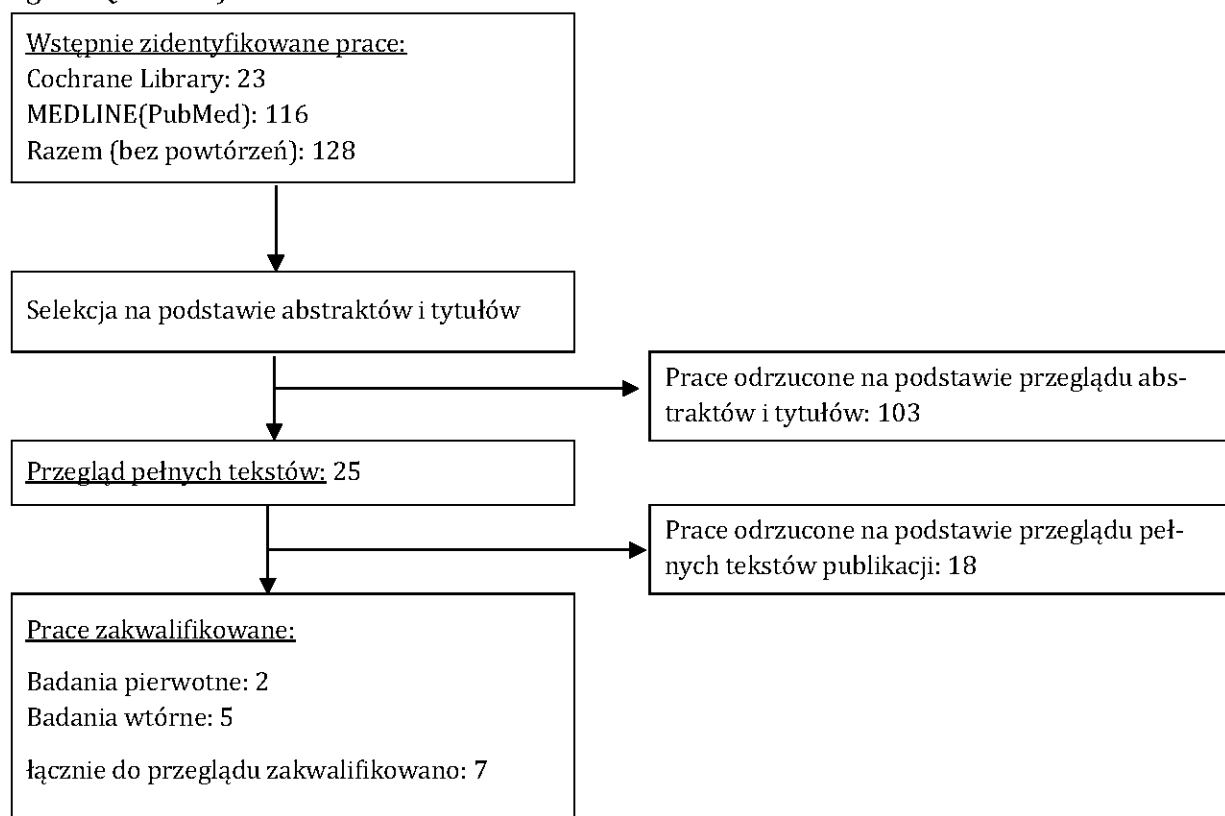


Tabela 40. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Powód odrzucenia
---------	-------	------------	------------------

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Powód odrzucenia
Badura-Brzoza K., Piegza M., Błachut M., Ścisło P., Leksowska A., Gorczyca P.	The association of quality of life with mental status and sociodemographic data in schizophrenic patients.	Psychiatria Polska 2012, tom XLVI, nr 6: 975-982.	Brak wartości użyteczności dla stanów lub zdarzeń niepożądanych występujących w modelu.
Chang WC, Chan TC, Chen ES, Hui CL, Wong GH, Chan SK, Lee EH, Chen EY.	The concurrent and predictive validity of symptomatic remission criteria in first-episode schizophrenia.	Schizophrenia Research 2013; 143: 107-115.	
Medeiros-Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A	Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia.	Actas Esp Psiquiatr. 2013; 41(1):17-26.	
Fervaha G, Remington G.	Validation of an abbreviated quality of life scale for schizophrenia.	Eur Neuropsychopharmacol. 2013; 23(9):1072-7.	
Guo X, Zhang Z, Wei Q, Lv H, Wu R, Zhao J.	The relationship between obesity and neurocognitive function in Chinese patients with schizophrenia.	BMC Psychiatry. 2013; 13:109.	
Helldin L, Kane J, Karilampi U, Norlander T, Archer T.	Experience of quality of life and attitude to care and treatment in patients with schizophrenia: Role of cross-sectional remission.	Int J Psychiatry Clin Pract. 2008; 12(2):97-104.	
Kaneda Y, Imakura A, Fujii A, Ohmori T.	Schizophrenia Quality of Life Scale: validation of the Japanese version.	Psychiatry Res. 2002; 113(1-2):107-13.	
Kolotkin RL, Crosby RD, Corey-Lisle PK, Li H, Swanson JM.	Performance of a weight-related measure of quality of life in a psychiatric sample.	Qual Life Res. 2006; 15(4):587-96.	
Kolotkin RL, Corey-Lisle PK, Crosby RD, Swanson JM, Tuomari AV, L'italien GJ, Mitchell JE.	Impact of obesity on health-related quality of life in schizophrenia and bipolar disorder.	Obesity (Silver Spring). 2008; 16(4):749-54.	
Lenert LA, Rupnow MF, Elnitsky C.	Application of a disease-specific mapping function to estimate utility gains with effective treatment of schizophrenia.	Health Qual Life Outcomes. 2005; 11;3:57.	
Mahmoud RA, Engelhart LM, Janagap CC, Oster G, Ollendorf D.	Risperidone versus Conventional Antipsychotics for Schizophrenia and Schizoaffective Disorder : Symptoms, Quality of Life and Resource Use under Customary Clinical Care.	Clin Drug Investig. 2004; 24(5):275-86.	
H. Nasrallah , I. Duchesne, A. Mehnert, C. Janagap.	Long-acting, injectable risperidone - the first long-acting, atypical antipsychotic - improves quality of life.	European Neuropsychopharmacology 2012; 12(Suppl. 3):282.	
Pyne JM, Sullivan G, Kaplan R, Williams DK.	Comparing the sensitivity of generic effectiveness measures with symptom improvement in persons with schizophrenia.	Med Care. 2003; 41(2):208-17.	
Reine G, Simeoni MC, Auquier P, Loundou A, Aghababian V, Lancon C.	Assessing health-related quality of life in patients suffering from schizophrenia: a comparison of instruments.	Eur Psychiatry. 2005; 20(7):510-9.	
Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr.	Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial.	Qual Life Res. 1999; 8(5):417-26.	
Strassnig M, Brar JS, Ganguli R.	Health-related quality of life, adiposity, and sedentary behavior in patients with early schizophrenia: preliminary study.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2012; 5:389-94.	

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Powód odrzucenia
Schennach-Wolff R, Jäger M, Obermeier M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Kühn KU, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Seemüller F, Möller HJ, Riedel M.	Quality of life and subjective well-being in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: valid predictors of symptomatic response and remission?	World J Biol Psychiatry. 2010; 11(5):729-38.	
Depp CA, Davis CE, Mittal D, Patterson TL, Jeste DV.	Health-related quality of life and functioning of middle-aged and elderly adults with bipolar disorder.	J Clin Psychiatry. 2006; 67(2):215-21.	

Tabela 41. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Szczegóły	Wyniki
Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M.	Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores.	Schizophr Res. 2004; 1;71(1):155-65.	1. Duże badanie internetowe przeprowadzone na 620 dobrze wyedukowanych, zróżnicowanych etnicznie ochotnikach (54% rasy kaukaskiej). 2. Wyniki analizowano wśród 441 osób (pozostałe odrzucone z powodu wewnętrznej niespójności wyników). 3. Preferencje uczestników mierzono VAS oraz SG, następnie wyniki uzyskane metodą SG dostosowano do populacji USA.	Użyteczności wyznaczone dla stanów w schizofrenii sklasyfikowanych jako: - łagodne objawy: 0,88 - umiarkowane z dominacją objawów negatywnych: 0,75 - umiarkowane z pozytywnymi i negatywnymi objawami: 0,74 - ciężkie z dominacją objawów negatywnych: 0,63 - ciężkie z objawami pozytywnymi i poznawczymi: 0,65 - ciężkie z objawami negatywnymi i poznawczymi: 0,53 - ciężkie z dominacją objawów pozytywnych: 0,62 - ekstremalnie ciężkie objawy: 0,42. Użyteczności zdarzeń niepożądanych: - hipotonia ortostatyczna: 0,912 - wzrost masy ciała: 0,959 - dyskineza późna: 0,857 - pseudoparkinsonizm: 0,888 - akatyzja: 0,898.
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.	1. Użyteczności wyznaczone metodą TTO, przeprowadzone przez wykwalifikowaną osobę. 2. W badaniu brali udział osobno chorzy ze stabilną schizofrenią (50) oraz osoby zdrowe (75). 3. Badanie w populacji brytyjskiej.	Użyteczności wyznaczone w populacji chorych: - stabilna schizofrenia: 0,919 - wzrost masy ciała: 0,825 - cukrzyca: 0,769 - nawrót: 0,604 - EPS: 0,722. Użyteczności wyznaczone w populacji osób zdrowych: - stabilna schizofrenia: 0,865 - wzrost masy ciała: 0,779 - cukrzyca: 0,712 - nawrót: 0,479 - EPS: 0,574. Model addytywny - współczynniki: - stała: 0,856 (użyteczność stabilnej schizofrenii z perspektywy osoby zdrowej) - wzrost masy ciała: -0,089, - cukrzyca: -0,151, - nawrót: -0,358, - EPS: -0,256, - bycie chorym: 0,077.

Tabela 42. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Szczegóły
Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougias T, Paterakis P, Ploumpidis D, Potamitis-Komis D, Zilbershtein R, Vicente C, Piwko C, Kakkavas P, Paparouni K, Jensen RC, Hemels ME.	Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece.	Ann Gen Psychiatry. 2012; 2;11(1):18.	Odwwołanie do publikacji (w tym trzech pierwotnych, z których dwie odnaleziono w ramach przeglądu): 1. 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, 6:105. 2. Cummins C, Stevens A, Kisely S: The use of olanzapine as a first and second choice treatment in schizophrenia. Birmingham, UK: Department of Public Health & Epidemiology; 1998. University of Birmingham. A West Midlands Development and Evaluation Committee Report. 3. Lenert L, Sturley A, Rapaport M, Chavez S, Mohre PE, Rupnow M: Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. Schiz Res 2004, 71:155-165. 4. Oh P, Lanctôt K, Mittmann N, Iskedjian M, Einarson TR: Cost-utility of risperidone compared with standard conventional antipsychotics in chronic schizophrenia. J Med Econ 2001, 4:137-156. 5. Revicki D, Shakespeare A, Kind P: Preferences for schizophrenia-related health states: a comparison of patients, caregivers and psychiatrists. Int Clin Psychopharmacol 1996, 11:101-108.
Graham CN, Mauksopf JA, Lawson AH, Ascher-Svanum H, Bruhn D.	Updating and confirming an industry-sponsored pharmacoeconomic model: comparing two antipsychotics in the treatment of schizophrenia.	Value Health. 2012; 15(1):55-64.	Użyteczności wyznaczono na podstawie publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego: Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, et al. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative syndrome scales. Schizophr Res 2004;71:155-65.
Lachaine J, Beauchemin C, Mathurin K, Gilbert D, Beillat M.	Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of schizophrenia in Canada.	J Med Econ. 2014; 17(4):296-304.	Użyteczności wyznaczono na podstawie publikacji odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego: Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, et al. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative syndrome scales. Schizophr Res 2004;71:155-65.
Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE.	Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System.	Rev Saude Publica. 2009; 43 Suppl 1:62-9.	Odwwołano się do badań wtórnych: 1. Glennie JL. Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment-resistant schizophrenia and risperidone in chronic schizophrenia. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1997. Technology overview: pharmaceuticals; 1-15. 2. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paes-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of schizophrenia. Arch Med Res. 2002;33(6):572-80. DOI: 10.1016/S0188-4409(02)00409-5.
Davies A, Vardeva K, Loze JY, L'italien GJ, Sennfalt K, Baardewijk Mv.	Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the management of schizophrenia in the UK.	Curr Med Res Opin. 2008; 24(11):3275-85.	Użyteczności wyznaczono na podstawie badania (abstraktu): Reaney MD, Lees M, Wilda D, et al. Using directly elicitation to assess the impact of schizophrenia and schizophrenia-related adverse effects on quality of life: A patient study. J Psychopharmacology, 2006: 20(5) Suppl. A17.

Aneks 4. Uwagi do kalkulatora xlsm

Do niniejszej analizy załączono kalkulator, w którym istnieje możliwość powtórzenia wszystkich obliczeń:

- plik xlsm „Maintena_CUA_Public_Payer” zawiera obliczenia z perspektywy płatnika publicznego,
- plik xlsm „Maintena_CUA_Payer&Patient” zawiera obliczenia z perspektywy wspólnej.

W kalkulatorze w zakładce Model Settings istnieje możliwość zmiany ceny przedmiotowego produktu leczniczego (komórka J21), horyzontu czasowego (komórka D21), III linii leczenia (komórka H10) oraz stopy dyskontowania (komórki J25-26). Zmiany schematu dawkowania olanzapiny można dokonać w zakładce Tx Regimes (komórka C17), przy czym należy pamiętać, że przy takiej zmianie zmienia się także rozkład pacjentów na: 19,98% dla dawki 210 mg, 39,41% dla dawki 300 mg oraz 40,61% dla dawki 405 mg (komórki E16-18). Dodatkowo, w zakładce Cost & Market Shares należy wówczas zmienić komórkę D13 na 6,48% oraz D15 na 93,52%.

Dodatkowo załączono dwa pliki: „SA_Maintena_CUA_Multip_Public_Payer” oraz „SA_Maintena_CUA_Multip_Payer&Patient”, w których możliwe jest powtórzenie obliczeń dla scenariusza z alternatywnym zestawem użyteczności (zakładka Utilities & Mortality, komórki E10-17) w multiplikatywnym modelu, z perspektywy (odpowiednio) NFZ oraz wspólnej. Załączono także arkusz „Dane refund CUA”, w którym zamieszczono dane dotyczące liczby refundowanych preparatów oraz ich cen.

W kalkulatorze możliwe jest porównanie arypiprazolu LAI z komparatorami: olanzapiną LAI i rysperydonem LAI, a także z haloperydolem LAI i paliperydonem LAI. Ponieważ w niniejszej analizie za komparatory uznano dwie pierwsze substancje, nie wprowadzono polskich danych dla dwóch pozostałych substancji, tj. haloperydolu i paliperydonu. Dlatego też w celu ułatwienia Użytkownikowi odbioru modelu ukrywano niektóre komórki dotyczące tych komparatorów. Ponadto ukryto zakładki oryginalnego modelu, które nie są obecnie w żaden sposób wykorzystywane, tj. „Resource Use”, „BIM”, „BIM Results”, „Univariate”, „Tornado QALY”, „Tornado Costs”, „Raport Tables-Methods”, „Raport Tables-Results”.

Aneks 5. Zgodność z wymaganiami minimalnymi

Tabela 43. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE
ust. 1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:	
pkt 1	analizę podstawową,	TAK
pkt 2	analizę wrażliwości,	TAK
pkt 3	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK
ust. 2	Czy analiza podstawowa zawiera:	
pkt 1	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK
lit. a	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	TAK
lit. b	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	TAK
pkt 2	oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	TAK
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w pkt 2,	N/a
pkt 4	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	TAK
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	TAK
ust. 3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	N/a
ust. 4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w pkt. 11. jest równa zero?	N/a
ust. 5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit a, pkt 2-4 oraz ust. 6, zawierają następujące warianty:	
pkt 1		
pkt 2		
ust. 6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:	
pkt 1	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	N/a
pkt 2	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	N/a

§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE
pkt 3	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?	N/a
ust. 7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK
ust. 8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK
ust. 9	Czy analiza wrażliwości zawiera:	
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	TAK
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności,	TAK
pkt 3	oszacowania przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK
ust. 10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:	
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	TAK
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK
ust. 11	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK
ust. 12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	TAK

Spis tabel

Tabela 1. Leki stosowane w ramach pierwszej linii leczenia wraz z dawkowaniem i udziałem procentowym.....	12
Tabela 2. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby, przerwania oraz kontynuacji terapii w zależności od stosowanego leku.....	16
Tabela 3. Prawdopodobieństwo zdarzeń niepożądanych w zależności od stosowanego leku – pacjenci w pełni stosujący się do zaleceń lekarza	18
Tabela 4. Wartości parametrów i inne założenia dla pacjentów niestosujących się oraz częściowo stosujących się do zaleceń lekarza. Źródło: [17].....	20
Tabela 5. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.....	21
Tabela 6. Ubytki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	21
Tabela 7. Koszt substancji czynnych – interwencji i komparatorów	22
Tabela 8. Koszt substancji czynnych (za 1 DDD) podawanych doustnie oraz ich udział w rynku.....	23
Tabela 9. Koszty stanów zdrowia i zdarzeń niepożądanych (w czasie cyklu)	23
Tabela 10. Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii z badania Lenert et al., 2004.....	24
Tabela 11. Wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu	24
Tabela 12. Wartości użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	24
Tabela 13. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN)	27
Tabela 14. Wyniki: Inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN).....	27
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: efekty zdrowotne	28
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	28
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: efekty zdrowotne	28
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	28
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: koszty i efekty zdrowotne	29
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	29
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: efekty zdrowotne	30

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	30
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: koszty i efekty zdrowotne	30
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	30
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: koszty	31
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	31
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: efekty zdrowotne oraz koszty.....	31
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	32
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 8: efekty zdrowotne oraz koszty.....	32
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 8: Inkrementalne QALY, koszty, ICUR i ceny progowe	32
Tabela 31. Koszty nawrotu choroby	43
Tabela 32. Koszty remisji choroby	45
Tabela 33. Koszty zmiany farmakoterapii.....	46
Tabela 34. Koszty zdarzeń niepożądanych.....	46
Tabela 35. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 08.07.2014	47
Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.07.2014	48
Tabela 37. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.....	49
Tabela 38. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 02.07.2014	50
Tabela 39. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 07.07.2014	50
Tabela 40. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.....	51
Tabela 41. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych	53
Tabela 42. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych	

Tabela 43. Zgodność z minimalnymi wymaganiami 56

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej	10
Rysunek 2. Schemat porównania pośredniego leków	15
Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla porównania arypiprazolu LAI z rysperydonem LAI z perspektywy NFZ, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	33
Rysunek 4. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z rysperydonem LAI z perspektywy NFZ.....	34
Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania arypiprazolu LAI z rysperydonem LAI z perspektywy wspólnej, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	35
Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z rysperydonem LAI z perspektywy wspólnej.....	35
Rysunek 7. Wykres rozrzutu dla porównania arypiprazolu LAI z olanzapiną LAI z perspektywy NFZ, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	36
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z olanzapiną LAI z perspektywy NFZ	36
Rysunek 9. Wykres rozrzutu dla porównania arypiprazolu LAI z olanzapiną LAI z perspektywy wspólnej, wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	37
Rysunek 10. Krzywa akceptowalności dla arypiprazolu LAI w porównaniu z olanzapiną LAI z perspektywy wspólnej.....	38
Rysunek 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM).....	49
Rysunek 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUORUM).....	51

Piśmiennictwo

1. Adamowicz-Sidor O., Jakubczyk M., Niewada M. Abilify Maintena® w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014.
2. Adamowicz-Sidor O., Rdzanek E., Jakubczyk M., Niewada M. Abilify Maintena® w leczeniu schizofrenii u dorosłych. Analiza skuteczności klinicznej. Warszawa 2014.
3. Araszkiwicz A., Golicki D., Heitzman J., Jarema M., Karkowska D., Langiewicz W., Niewada M., Prot-Klinger K. Biała Księga. Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce. Raport. Październik 2011. (dostęp 2014.07.07): http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_rok.pdf
4. 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.
5. Clarke PM, Gray a M, Briggs a, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005; 48: 868–77.
6. Fleischhacker W, Sanchez R, Perry PP, Al. E. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a doubleblind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole. *Annu Meet Am Coll Neuropsychopharmacol* 2012.
7. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, et al. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011: 1–12.
8. Haro JM, Novick D, Suarez D, Alonso J, Lépine JP, Ratcliffe M. Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia: three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 571–8.
9. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010; 116: 107–17.
10. Kane JM, Davis JM, Schooler N, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 554–60.
11. Kane JM, Detke HC, Naber D, et al. Olanzapine long-acting injection: a 24-week, randomized, double-blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 181–9.
12. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 617–24.

13. Lenert L a, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res* 2004; 71: 155–65.
14. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2010. <http://www.rcpsych.ac.uk/publications/niceguidelines/9781854334794.aspx>
16. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp 15.12.2014] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
17. Tempest M., Treur M., Majer I. Aripiprazole once-monthly (Abilify Maintena®) in the maintenance treatment of chronic, stable patients with schizophrenia. Cost-Utility Model. Technical Report. Pharmerit Europe (UK), 2013.
18. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49–55.