

Xeplion[®]
(palmitynian paliperydonu)
w leczeniu schizofrenii

Analiza ekonomiczna

Wersja 2.0

Kraków 2015

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	7
Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	9
1. Analiza ekonomiczna	11
1.1 Wprowadzenie	12
1.2 Cel analizy	12
1.3 Problem decyzyjny	13
1.3.1 Populacja	13
1.3.2 Oceniana interwencja.....	13
1.3.3 Komparatory.....	14
1.3.4 Efekty zdrowotne	15
1.3.5 Aktualny sposób finansowania leku Xeplion® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	16
1.4 Metodyka analizy	18
1.4.1 Strategia analityczna	18
1.4.2 Technika analityczna	18
1.4.3 Perspektywa analizy	19
1.4.4 Horyzont czasowy.....	19
1.4.5 Dyskontowanie	20
1.4.6 Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	20
1.4.6.1 Zużycie leków – analiza podstawowa.....	22
1.4.6.2 Zużycie leków – dodatkowe warianty analizy	26
1.4.6.2.1 Alternatywne warianty dawkowania podtrzymującego	26
1.4.6.2.2 Warianty z uwzględnieniem inicjacji leczenia (dawek początkowych)	27
1.4.6.3 Koszty jednostkowe leków	30
[REDACTED]	30
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
1.4.7 Walidacja modelu.....	35
1.4.8 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	36

1.4.9	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	37
1.5	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla paliperydonu LAI we wskazaniu leczenia schizofrenii.....	39
1.5.1	Metodyka.....	39
1.5.1.1	Cel.....	39
1.5.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	39
1.5.1.3	Źródła danych wtórnych.....	39
1.5.1.4	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych.....	40
1.5.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	40
1.6	Wyniki analizy podstawowej.....	63
1.6.1	Analiza minimalizacji kosztów.....	64
1.6.1.1	64
1.6.1.2	65
1.6.1.2.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy.....	65
1.6.2	Analiza progowa.....	66
1.6.3	Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych.....	67
1.6.4	Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.....	70
1.7	Analiza wrażliwości.....	72
1.7.1	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	72
1.7.2	Wyniki analizy wrażliwości.....	75
1.7.2.1.1)	75
1.7.2.2	77
1.8	Dyskusja.....	80
1.9	Ograniczenia analizy.....	82
1.10	Wnioski końcowe.....	83
2.	Piśmiennictwo.....	84
3.	Załączniki.....	90
3.1	Badanie ankietowe.....	91
3.1.1	Cel.....	91
3.1.2	Metodyka.....	91
	91
3.2	Przegląd systematyczny użyteczności.....	101
	108

3.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	109
3.5	Spis tabel	110
3.6	Spis wykresów	112

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji
ARI	arypiprazol
ARI-LAI	arypiprazol w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
AW	Analiza wrażliwości
CA	analiza kosztów (z ang. <i>cost analysis</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLOZ	klozapina
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility ratio</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
HAL	haloperydol
HAL-LAI	haloperydol w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
LAI	długo działająca iniekcja domięśniowa (z ang. <i>long-acting injection</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLZ	olanzapina
OLZ-LAI	olanzapina w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
PALI	paliperydon
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PP-LAI	palmitynian paliperydonu (paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu)
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QP	kwetiapina
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RIS	rysperydon
RIS-LAI	rysperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
ZP	zuklopentiksol

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeplion® (paliperydon o przedłużonym uwalnianiu w postaci iniekcji domięśniowej) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. w związku z wnioskiem o umieszczenie produktów leczniczych Xeplion® 50 mg, 75 mg, 100 mg i 150 mg w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Metodyka

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na brak różnic w zakresie efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu stosowanych w postaci domięśniowej (Xeplion AK 2015). W związku z powyższym w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów terapii podtrzymującej z zastosowaniem opcjonalnych interwencji, w horyzoncie jednego roku. Biorąc pod uwagę, że korzyści związane ze stosowaniem leku Xeplion® (redukcja liczby wstrzyknięć, brak konieczności suplementacji doustnej, krótki czas do uzyskania efektu) mogą przekładać się na długookresowe wyniki zdrowotne m.in. poprzez dodatni wpływ na *adherence*, zastosowanie podejście należy uznać za konserwatywne. Wyniki badań ekonomicznych typu kosztów-efektywności dla rozważanej interwencji, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, potwierdzają, że po uwzględnieniu zarówno kosztów jak i efektów zdrowotnych, terapia z zastosowaniem leku Xeplion® jest kosztowo-efektywna względem innych leków atypowych o przedłużonym uwalnianiu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (Xeplion APD 2015), wykorzystując schemat PICO.

Ocenianą interwencją stanowi paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Xeplion® 50, 75, 100, 150 mg). Jako komparator dla paliperydonu w analizie ekonomicznej rozważano zastosowanie innego refundowanego leku atypowego w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu – rysperydonu LAI (Rispolept Consta®).

W analizie podstawowej, zamiast porównania pojedynczych dawek, uwzględniono rzeczywistą strukturę udziałów poszczególnych dawek podtrzymujących RIS-LAI w Polsce (14,3% - 25 mg, 31,1% - 37,5 mg, 54,6% - 50 mg co 14 dni) i na tej podstawie (zakładając zastępowanie dawek równoważnych RIS-LAI oraz uwzględniając możliwość zastosowania maksymalnej dawki Xeplion® 150 mg u części chorych) [REDACTED]

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (koszty nabycia i podania leków). Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.

Ceny zbytu netto produktu Xeplion® otrzymano od Firmy Zlecającej. W oparciu o zapisy Art. 14 Ustawy o refundacji przyjęto, że Xeplion® będzie kwalifikowany do poziomu odpłatności: bezpłatnie, podczas gdy Rispolept Consta® – zgodnie ze stanem aktualnym – będzie dostępny za odpłatnością ryczałtową.

Analizę przeprowadzono w wariantach: [REDACTED]

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

W uzupełnieniu analizy podstawowej przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano m.in. [REDACTED]

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

Analizę wykonano zgodnie z polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1; AOTMiT 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2010.

Wyniki

Analiza podstawowa

[REDACTED]

Przyjmując perspektywę płatnika publicznego i [REDACTED]

[REDACTED], średni roczny koszt terapii podtrzymującej paliperydonem (Xeplion®) i rysperydonem (Rispolept Consta®), z uwzględnieniem przewidywanej struktury stosowania poszczególnych dawek podtrzymujących w Polsce, wynosi odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Oszczędności w ramieniu PP-LAI wynikają [REDACTED]

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

[REDACTED]

W analizie podstawowej [REDACTED], roczny koszt terapii podtrzymującej z zastosowaniem paliperydonu LAI (Xeplion®) jest wyższy niż koszt terapii rysperydonem LAI (Rispolept Consta [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED]

Należy zauważyć, że wariant bez RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną.

Analiza wrażliwości

Rozważane warianty analizy wrażliwości nie spowodowały zmiany podstawowych wniosków – w każdym przypadku, również w wariantach z uwzględnieniem kosztów leczenia początkowego, terapia paliperydonem pozostaje mniej kosztowna od rysperydonu [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xeplion® w leczeniu niewspółpracujących pacjentów ze schizofrenią jest opłacalną opcją terapeutyczną w stosunku do leczenia refundowanym rysperydonem w postaci u przedłużonym uwalnianiu (Rispolept Consta®), przy założeniu realizacji proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeplion®, pozwoli na wprowadzenie korzystnej dla pacjenta o udowodnionej skuteczności klinicznej, opcji terapeutycznej (redukcja liczby wstrzyknięć, brak konieczności suplementacji doustnej, krótki czas do uzyskania efektu, brak konieczności dodatkowej obserwacji chorego tuż po podaniu leku oraz lepszy wpływ na zdolności poznawcze kluczowe w leczeniu schizofrenii).

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.6
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.7
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.	Rozdział 1.5
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.6.3
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.6.3
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.6.3
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	nie dotyczy
3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	nie dotyczy
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.8
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.9
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Załączono dokument elektroniczny w postaci arkusza kalkulacyjnego programu Microsoft Excel
3. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Rozdział 1.6.1
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 1.6.2
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdziały 1.6.1.1, 1.6.2, 1.6.3
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdziały 1.6.1.2, 1.6.2, 1.6.3
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	

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;	Rozdział 1.6.4
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;	Rozdział 1.6.4
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.	Rozdział 1.6.4
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 3.2 (przegląd wykonany na potrzeby analizy wynikającej z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy)
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.7.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.7.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.7.2
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały 1.6, 1.7
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały 1.6, 1.7
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdziały 1.6, 1.4.4
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdziały 1.5, 3.2

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Wprowadzenie

Zapewnienie regularnego przyjmowania leków jest jednym z kluczowych warunków skutecznej kontroli schizofrenii. Badania pokazują, że niski poziom stosowania się do zaleceń lekarza w odniesieniu do przyjmowania leków (z ang. *adherence* lub *compliance*), jest jedynym niezależnym predyktorem dodatkowych kosztów terapii (Knapp 2002). Brak *compliance* ze strony chorego zwiększa ryzyko powtórnych hospitalizacji (Valenstein 2002) oraz prób samobójczych (Herings 2003). W przypadku terapii lekami doustnymi prawidłowe stosowanie się do zaleceń lekarza jest ograniczone. Szacuje się, że w Polsce u 9% pacjentów brak współpracy jest przyczyną niepowodzenia leczenia (Meder 2008). W ciągu roku pacjenci ze schizofrenią nie przyjmują terapii doustnej średnio przez 110 dni, co w oczywisty sposób zwiększa ryzyko zaostrzenia choroby (Mahmoud 2004). Leki podawane w iniekcjach długo działających, minimalizując ryzyko zaostrzenia choroby powodowane nieprzyjmowaniem leków, stanowią odpowiedź na problem braku współpracy chorych ze schizofrenią. Paliperydon w postaci o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Xeplion®) jest nową opcją terapeutyczną w leczeniu niewspółpracujących pacjentów ze schizofrenią. Biorąc pod uwagę dodatkowe korzyści stosowania leku, związane z redukcją liczby wstrzyknięć, krótkim czasem do uzyskania efektu terapeutycznego, prostą inicjacją terapii bez potrzeby suplementacji doustnej oraz prostym przechowywaniem i podawaniem, Xeplion® może stanowić alternatywę wobec obecnie refundowanych leków antypsychotycznych o przedłużonym uwalnianiu, w szczególności rysperydonu LAI (Rispolept Consta®).

1.2 Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xeplion® (paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o, w związku z wnioskiem o umieszczenie produktów leczniczych:

- Xeplion® 50 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,
- Xeplion® 75 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,
- Xeplion® 100 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,
- Xeplion® 150 mg, zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu,

w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

1.3 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Xeplion APD 2015*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xeplion® ze środków publicznych.

1.3.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem określonym we wniosku o refundację produktu leczniczego Xeplion® ze środków publicznych, populację rozważaną w analizie stanowią dorośli pacjenci ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.

1.3.2 Oceniana interwencja

Xeplion® (palmitynian paliperydonu), zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, dawka 50, 75, 100 i 150 mg.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AX13.

Paliperydon jest selektywnym czynnikiem blokującym działanie monoamin, którego właściwości farmakologiczne różnią się od właściwości neuroleptyków klasycznych. Paliperydon silnie wiąże się z receptorami serotonergicznymi 5-HT₂ i dopaminergicznymi D₂. Blokuje także receptory alfa 1-adrenergiczne i nieznacznie słabiej receptory H₁-histaminergiczne i alfa 2-adrenergiczne. Aktywność farmakologiczna enancjomerów (+)- i (-)- paliperydonu jest podobna pod względem jakościowym i ilościowym. Paliperydon nie wiąże się z receptorami cholinergicznymi. Chociaż paliperydon jest

silnym antagonistą receptorów D2, co, jak się uważa, łagodzi objawy wytwórcze schizofrenii, powoduje rzadziej stany kataleptyczne i w mniejszym stopniu hamuje funkcje motoryczne niż klasyczne neuroleptyki. Dominujący ośrodkowy antagonizm serotoniny może zmniejszać tendencję paliperidonu do powodowania pozapiramidowych działań niepożądanych.

Zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Xeplion® od dawki 150 mg w 1. dniu leczenia i 100 mg tydzień później (dzień 8.). W obu przypadkach produkt leczniczy należy podawać do mięśnia naramiennego, aby szybko uzyskać stężenie terapeutyczne. Trzecią dawkę należy podać miesiąc po podaniu drugiej dawki inicjującej. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg, podawane co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie od 25 do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności. Pacjenci z nadwagą lub otyli mogą wymagać dawek z górnego zakresu. Po podaniu drugiej dawki comiesięcznej dawki podtrzymującej można wstrzykiwać do mięśnia naramiennego lub pośladkowego.

Dostosowanie dawki podtrzymującej można przeprowadzać co miesiąc. Podczas dostosowywania dawki należy uwzględnić charakterystykę przedłużonego uwalniania produktu leczniczego Xeplion®, ponieważ całkowity skutek leczniczy podawania dawek podtrzymujących może uwidocznić się dopiero po kilku miesiącach (*ChPL Xeplion*).

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Xeplion APD 2015*).

1.3.3 Komparatory

Ocenę ekonomiczną leku Xeplion® przeprowadzono w porównaniu z rysperydonem LAI (Rispolept Consta®), innym lekiem z grupy neuroleptyków atypowych o przedłużonym uwalnianiu, podawanych w iniekcji domięśniowej. Preparaty Rispolept Consta® refundowane są za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu leczenia schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego (MZ 23/04/2015).

Dostępne w Polsce preparaty rysperydonu, podawane domięśniowo i objęte refundacją ze środków publicznych, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Dostępne w Polsce i refundowane preparaty rysperydonu w postaci domięśniowej.

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Podmiot odpowiedzialny
1.	Rispolept Consta	Risperidonum	mikrokapsułki+rozpuszczalnik do wstrzyknięć	0,025 g	1 zest.+2 igły	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgia

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Podmiot odpowiedzialny
2.	Rispolept Consta	Risperidonum	mikrokapsułki+rozpuszczalnik do wstrzyknięć	0,0375 g	1 zest.+2 igły	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgia
3.	Rispolept Consta	Risperidonum	mikrokapsułki+rozpuszczalnik do wstrzyknięć	0,05 g	1 zest.+2 igły	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgia

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*Xeplion APD 2015*), drugi z refundowanych leków o przedłużonym uwalnianiu – ZypAdhera (olanzapina) nie stanowi odpowiedniego komparatora dla wnioskowanej interwencji, gdyż refundacja olanzapiny domięśniowej obejmuje pacjentów, którzy uzyskali stabilizację podczas leczenia doustną olanzapiną, podczas gdy wskazania refundacyjne dla leku Xeplion® dotyczą chorych odpowiadających na leczenie doustne rysperydonem lub paliperydonem.

1.3.4 Efekty zdrowotne

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na brak różnic w zakresie efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu stosowanych w iniekcji domięśniowej (*Xeplion AK 2015*). W związku z przyjętą techniką analizy minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 1.4.2), w analizie podstawowej nie uwzględniano wyników zdrowotnych porównywanych strategii. Biorąc pod uwagę, że korzyści związane ze stosowaniem leku Xeplion® (redukcja liczby wstrzyknięć, brak konieczności suplementacji doustnej, krótki czas do uzyskania efektu) mogą przekładać się na długookresowe wyniki zdrowotne m.in. poprzez dodatni wpływ na *adherence*, zastosowanie podejście należy uznać za konserwatywne. Wyniki badań ekonomicznych typu kosztów-efektywności dla rozważanej interwencji, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, potwierdzają, że po uwzględnieniu zarówno kosztów jak i efektów zdrowotnych, terapia z zastosowaniem leku Xeplion® jest kosztowo-efektywna względem innych leków atypowych o przedłużonym uwalnianiu (por. Rozdział 1.5).

Oszacowanie efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przeprowadzono w związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad innymi lekami LAI, tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*). W takim przypadku, zgodnie z §5 ust.6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, wymagane jest przedstawienie oszacowań współczynników CUR, tj. ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, uzyskanych u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną.

1.3.5 Aktualny sposób finansowania leku Xeplion® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Na chwilę obecną, produkt leczniczy Xeplion® (w dostępnych w Polsce dawkach 50, 75, 100 i 150 mg) nie jest refundowany ze środków publicznych (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego Xeplion® zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach 50, 75, 100, 150 mg) w „Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, wydawanego bezpłatnie świadczeniobiorcom w zakresie wskazania refundacyjnego „Leczenie dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”, w ramach nowej grupy limitowej – „Leki przeciwpsychotyczne – palmitynian paliperidonu do stosowania pozajelitowego – postaci o przedłużonym uwalnianiu.”

Założony poziom refundacji wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie” – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego (*Ustawa 2011*).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion®

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]. W przypadku umieszczenia produktu leczniczego Xeplion® w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, we wnioskowanym wskazaniu: „schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”:

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion® podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion®

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym („schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego”)</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Odrębna, nowa grupa limitowa</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

1.4 Metodyka analizy

1.4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną paliperydonu wykonano w oparciu o prosty model minimalizacji kosztów, przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2010. W modelu porównywano koszty rocznej terapii z zastosowaniem paliperydonu i rysperydonu stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej (LAI).

Dla kluczowych założeń przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.

(AOTMiT 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

1.4.2 Technika analityczna

Przeprowadzona analiza kliniczna leku Xeplion®, oparta m.in. na randomizowanych badaniach typu *head-to-head*, dostarcza wiarygodnych dowodów na równoważną efektywność kliniczną paliperidonu i rysperydonu stosowanych w postaci iniekcji domięśniowych (Xeplion AK 2015).

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce (AOTMiT 2010), jak również §5 ust. 3. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w przypadku braku różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi technologiami medycznymi, w ramach analizy ekonomicznej dopuszczalne jest porównanie wyłącznie kosztów leczenia. W związku z powyższym, w ramach oceny ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów, polegającej na porównaniu rocznych kosztów terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji.

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania składowych kosztu całkowitego, zużycia zasobów oraz wyników zdrowotnych.

Dodatkowo, w związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad innymi lekami podawanymi w iniekcji domięśniowej (LAI), tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (Ustawa 2011), przedstawiono oszacowanie współczynnika CUR dla każdej z porównywanych interwencji, tj. ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych wyrażonych jako liczba lat skorygowanych o jakość.

1.4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012, §5 ust. 19 pkt 1-2), w analizie przyjęto:

- perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także
- perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),

uwzględniając koszty bezpośrednie związane ze stosowaniem porównywanych interwencji.

1.4.4 Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto jednoroczny horyzont czasowy. W przypadku analizy minimalizacji kosztów, której celem jest porównanie wyłącznie kosztów związanych ze stosowaniem interwencji, okres jednego roku stanowi wystarczający okres umożliwiający odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów porównywanych interwencji.

W konsekwencji założenia w analizie podstawowej: stałej struktury dawkowania i jednakowego czasu stosowania porównywanych interwencji, uwzględnienie dłuższego horyzontu nie prowadziłoby do zmiany wyników w zakresie procentowej (względnej) różnicy kosztów. Z drugiej strony, w związku z częstymi zmianami farmakoterapii w rozważanej populacji niewspółpracujących pacjentów, wiarygodne modelowanie przebiegu leczenia schizofrenii w horyzoncie wieloletnim jest utrudnione.

Horyzont jednoroczny rozważano m.in. w analizie minimalizacji kosztów rysperydonu o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z olanzapiną o przedłużonym uwalnianiu, wykonanej przez analityków AOTMiT w ramach oceny świadczenia zdrowotnego „Rispolept Consta® [risperidonum] w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego” (AOTM-OT-0252), oraz w analizie producenta leku ZypAdhera, przekazanej do AOTMiT w związku z przygotowaniem Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. „w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego” (RK/S 58/18/2010).

1.4.5 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania.

1.4.6 Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej równolegle w następujących wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego)

- ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) i świadczeniobiorcy (pacjenta),

uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji w horyzoncie 1 roku terapii, tj.:

- koszty leków (Xeplion®, Rispolept Consta®)
- koszty podania leków w postaci iniekcji domięśniowych.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących w 2015 roku:

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*);
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (*MZ 23/04/2015*);
- Zarządzenie Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień (*NFZ 78/2014*).

Średnią cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień w 2015 roku zaczerpnięto z raportu „Schizofrenia – Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych”, przygotowanego przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego (*IZWOZ 2015*).

Nie uwzględniano innych składowych kosztów leczenia schizofrenii, w tym kosztów leczenia działań niepożądanych oraz nawrotów choroby, gdyż – w konsekwencji równej efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu w postaciach o przedłużonym uwalnianiu, wykazanej w analizie efektywności klinicznej – nie stanowią one istotnych kosztów różniących między porównywanymi interwencjami.

W analizie podstawowej porównywano koszty terapii podtrzymującej, pomijając okres inicjacji terapii. Zgodnie z wynikami ankiety własnej, przeprowadzonej wśród ██████████ z zakresu psychiatrii, inicjacja terapii domięśniowym paliperydonem w pierwszych latach po wprowadzeniu leku na rynek

będzie odbywać się wyłącznie w warunkach szpitalnych (zob. Rozdział 3.1). Czynnikiem sprzyjającymi inicjacji leku Xeplion® w szpitalu są sposób działania leku (szybkość działania i brak suplementacji) oraz fakt, że paliperydon stanowi nową opcję terapeutyczną.

Na podstawie powyższych przesłanek w analizie podstawowej założono, że inicjacja leczenia porównywanymi interwencjami odbywa się w 100% w szpitalu. Koszty nabycia oraz podania inicjujących dawek leków rozliczane są w takich przypadkach w ramach wyceny punktowej osobodnia w oddziale psychiatrycznym w zakresie świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (zał. 1 do NFZ 78/2014). Przyjmując jednakową długość hospitalizacji celem inicjacji terapii paliperydonem i rysperydonem LAI, koszty leczenia początkowego nie będą różniące z perspektywy płatnika. Należy przy tym zauważyć, że założenie nieróżniących kosztów hospitalizacji należy uznać za konserwatywne, biorąc pod uwagę:

- Wyniki przeprowadzonej ankiety: [REDACTED]
- Farmakokinetykę produktów Xeplion® oraz Rispolept Consta:
 - brak konieczności suplementacji paliperydonu LAI, szybsze działanie leku w stosunku do rysperydonu LAI – 13 dni na osiągnięcie Tmax (*ChPL Xeplion*),
 - po wstrzyknięciu domięśniowym pojedynczej dawki produktu Rispolept Consta®, profil uwalniania leku składa się z początkowego uwolnienia małej dawki leku (<1% dawki); potem następuje okres latencji, trwający 3 tygodnie. Główne uwalnianie rysperydonu zaczyna się po 3 tygodniach, trwa od 4. do 6. tygodnia i kończy się w 7. tygodniu (*ChPL Rispolept Consta*).

W oparciu o powyższe, porównanie rocznych kosztów terapii podtrzymującej w analizie podstawowej uznano za akceptowalną strategię analityczną. W ramach analizy wrażliwości testowano szereg wariantów z uwzględnieniem fazy inicjacji leczenia (dawek początkowych).

Porównanie rocznych kosztów terapii podtrzymującej (z pominięciem inicjacji leczenia) można także odnieść do przypadku przestawienia pacjenta z leczenia rysperydonem w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu na leczenie paliperydonem LAI (tj. wprowadzenia PP-LAI u pacjentów obecnie stosujących lek w postaci iniekcji domięśniowej). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Xeplion®, przestawiając pacjenta z leczenia RIS-LAI na PP-LAI należy zastąpić nim następane zaplanowane

wstrzyknięcie. Następnie należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Xeplion® w odstępach miesięcznych. Nie jest wymagany rozpoczynający schemat dawkowania, obejmujący wstrzyknięcia domięśniowe (odpowiednio w dniu 1. i dniu 8.).

Podsumowując, podstawowa analiza minimalizacji kosztów sprowadza się do porównania kosztów terapii podtrzymującej realizowanej w warunkach ambulatoryjnych, stanowiącej kontynuację leczenia poszpitalnego. Szczegółowe omówienie przyjętych założeń i wartości kosztów jednostkowych przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

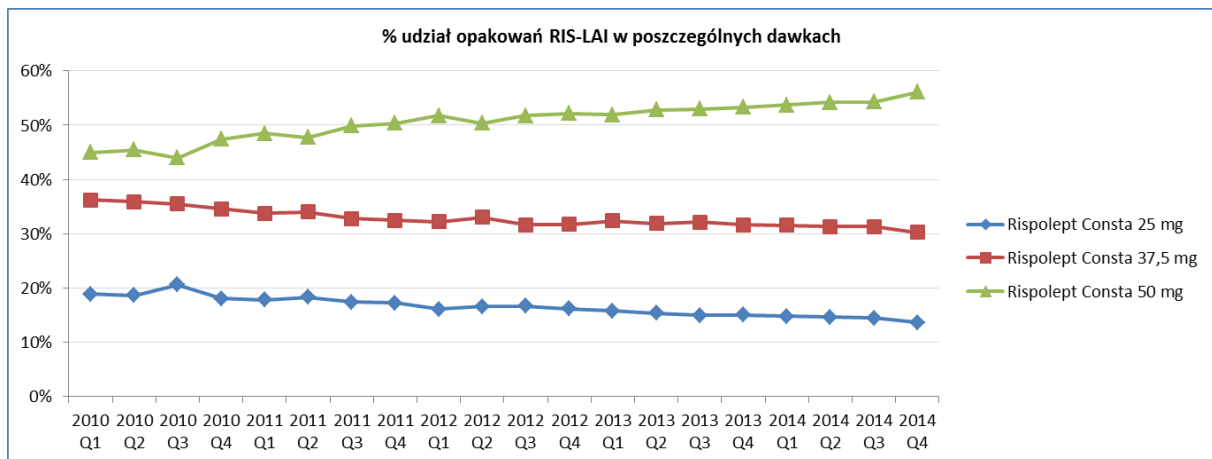
1.4.6.1 Zużycie leków – analiza podstawowa

W wariantcie podstawowym analizy ekonomicznej porównywano roczne koszty leczenia podtrzymującego, z pominięciem okresu inicjacji terapii. Założenia dodatkowych wariantów analizy, z uwzględnieniem terapii inicjującej, omówiono w Rozdziale 1.4.6.2.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Xeplion®, zalecana dawka podtrzymująca wynosi 75 mg podawana co miesiąc; u niektórych pacjentów korzystne może być stosowanie mniejszej lub większej dawki w zalecanym zakresie 25 do 150 mg (przedmiotowy wniosek refundacyjny nie obejmuje produktu Xeplion® w dawce 25 mg), zależnie od indywidualnej tolerancji leku i/lub skuteczności (*ChPL Xeplion*). Dawka 75 mg stosowana co miesiąc odpowiada wielkości zdefiniowanej dobowej dawki, ustalonej przez Światową Organizację Zdrowia w ramach systemu klasyfikacji ATC/DDD (2,5 mg/d).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Rispolept Consta®, dla większości pacjentów zalecana dawka wynosi 25 mg domięśniowo, co dwa tygodnie, przy czym dla niektórych pacjentów może być korzystne podanie większej dawki (37,5 lub 50 mg). Z kolei dobową dawkę rysperydonu LAI ustaloną przez Światową Organizację Zdrowia, wynosi 2,7 mg, co odpowiada stosowaniu leku w umiarkowanej dawce (37,5 mg raz na 14 dni).

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie zrefundowanych opakowań leków, obrazujące rzeczywistą strukturę stosowania poszczególnych dawek leku Rispolept Consta® w Polsce, wskazują na przeważające zużycie maksymalnej dawki – 50 mg oraz niewielki udział dawki 25 mg (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Struktura zużycia produktu *Rispolept Consta*® w Polsce w latach 2010-2014.

Ze względu na fakt, że zdefiniowana przez WHO średnia dawka RIS-LAI, jak również dawka zalecana w *ChPL Rispolept Consta*®, nie znajdują potwierdzenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, w analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie RIS-LAI odzwierciedlające strukturę refundacji poszczególnych dawek RIS-LAI w ostatnim roku (2014 r.) w Polsce. Na podstawie Komunikatu DGL z dnia 26 marca 2015 r. o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków narastająco od stycznia do grudnia 2014 r. obliczono, że udział dawek 25 mg, 37,5 mg i 50 mg w całkowitej liczbie zrefundowanych opakowań produktu *Rispolept Consta*® wynosi kolejno 14,3%, 31,1%, 54,6% (*Komunikat DGL 26/03/2015*). Uznano, że struktura refundacji stanowi akceptowalne przybliżenie udziałów poszczególnych dawek w leczeniu podtrzymującym, co wynika z następujących przesłanek:

- wszystkie dawki rysperydonu LAI stosowane są z jednakową częstotliwością (co 2 tygodnie),
- inicjacja LAI odbywa się przede wszystkim ([REDAKOWANE]) w warunkach szpitalnych, zatem zdecydowana większość dawek inicjujących nie jest uwzględniana w zestawieniach NFZ, obejmujących refundację w aptekach otwartych,
- rzeczywista struktura dawkowania początkowego RIS-LAI nie jest znana.

Ostatecznie, w analizie podstawowej przyjęto, że 54,6% chorych otrzymuje w leczeniu podtrzymującym najwyższą dawkę RIS-LAI (50 mg co 14 dni), 31,1% - dawkę umiarkowaną (37,5 mg co 14 dni), a 14,3% - dawkę niską (25 mg co 14 dni).

Względne udziały poszczególnych dawek paliperidonu LAI w leczeniu podtrzymującym wyznaczono przy założeniu zastępowania dawek równoważnych rysperydonu (ustalonych na podstawie DDD oraz schematu przestawiania pacjenta z RIS-LAI na PP-LAI celem osiągnięcia podobnej ekspozycji na paliperidon w stanie stacjonarnym, przedstawionego w *ChPL Xeplion*), mianowicie:

- Rispolept Consta® 25 mg co 2 tygodnie będzie zastępowany przez Xeplion® 50 mg co miesiąc,
- Rispolept Consta® 37,5 mg co 2 tygodnie będzie zastępowany przez Xeplion® 75 mg co miesiąc,
- Rispolept Consta® 50 mg co 2 tygodnie będzie zastępowany przez Xeplion® 100 mg co miesiąc.

Zgodnie z dawkowaniem zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego, paliperydon w terapii podtrzymującej może być stosowany w zakresie dawek do 150 mg, zależnie od indywidualnej tolerancji leku i (lub) skuteczności (*ChPL Xeplion*). Jako że Xeplion® w maksymalnej dawce 150 mg nie ma odpowiednika (w dawce równoważnej) wśród dostępnych preparatów rysperydonu, założono, że zarówno Xeplion® 100 mg i 150 mg będą stosowane u chorych, którzy alternatywnie otrzymywaliby rysperydon LAI w dawce 50 mg co 14 dni.

Na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (zob. Rozdział 3.1). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie przedstawionych założeń zastępowania poszczególnych dawek rysperydonu przez paliperydon oraz przyjętej struktury stosowania RIS-LAI w terapii podtrzymującej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie założonej w analizie podstawowej struktury dawkowania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Udział poszczególnych schematów w rocznym okresie terapii podtrzymującej (analiza podstawowa).

Substancja czynna	Dawka podtrzymująca	Udział [% leczonych]	Substancja czynna	Dawka podtrzymująca	Udział [% leczonych]
Rysperydon LAI	25 mg / 14 dni	14,3%			
	37,5 mg / 14 dni	31,1%			
	50 mg / 14 dni	54,6%			

Zestawienie liczby dawek zużywanych w horyzoncie rocznym dla pojedynczych schematów oraz ważonej struktury, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Liczba dawek podtrzymujących PP-LAI w horyzoncie 1-rocznym (analiza podstawowa)

Dawka podtrzymująca PP-LAI:	Faza leczenia podtrzymującego			
	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg
50 mg	12	-	-	-
75 mg	-	12	-	-
100 mg	-	-	12	-
150 mg	-	-	-	12
Ważona udziałem poszczególnych dawek *	1,7	3,7	5,6	0,9

* struktura stosowania poszczególnych dawek PP-LAI jak w analizie podstawowej (zob. Tabela 3)

Tabela 5. Liczba dawek podtrzymujących RIS-LAI w horyzoncie 1-rocznym (analiza podstawowa)

Dawka podtrzymująca RIS-LAI:	Faza leczenia podtrzymującego		
	25 mg	37,5 mg	50 mg
25 mg	26	-	-
37,5 mg	-	26	-
50 mg	-	-	26
Ważona udziałem poszczególnych dawek *	3,7	8,1	14,2

* struktura stosowania poszczególnych dawek RIS-LAI jak w analizie podstawowej (zob. Tabela 3)

W analizie założono stosowanie leku przez pełny okres roku, tj. nie uwzględniano poziomu stosowania się do zaleceń lekarza (*adherence*). Ponieważ celem analizy było porównanie kosztów leczenia w jednostce czasu, założenie to nie stanowi jednak ograniczenia analizy.

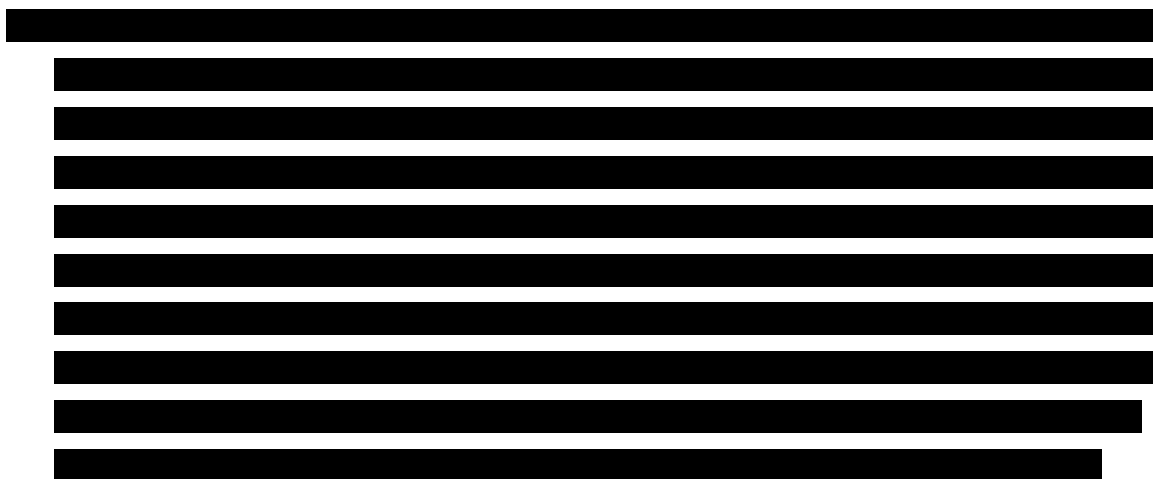
1.4.6.2 Zużycie leków – dodatkowe warianty analizy

Analizę podstawową, w ramach której porównywano wyłącznie koszty leczenia podtrzymującego z uwzględnieniem rzeczywistego rozkładu dawek podtrzymujących RIS-LAI w Polsce, uzupełniono o dodatkowe warianty z założeniem alternatywnych porównań dawek, jak również z uwzględnieniem fazy leczenia inicjującego w warunkach szpitalnych i/lub ambulatoryjnych. We wszystkich wariantach zachowano horyzont jednoroczny, tj. w przypadku wariantów obejmujących fazę inicjacji leczenia, koszty leczenia podtrzymującego naliczono przez pozostałą część roku po zakończeniu leczenia początkowego.

1.4.6.2.1 Alternatywne warianty dawkowania podtrzymującego

W uzupełnieniu analizy podstawowej przeprowadzono analogiczne porównanie rocznych kosztów leczenia podtrzymującego, przyjmując następujące, alternatywne schematy dawkowania:

- dawki niskie (RIS-LAI 25 mg co 2 tygodnie vs PP-LAI 50 mg co miesiąc),
- dawki umiarkowane, odpowiadające DDD (RIS-LAI 37,5 mg co 2 tygodnie vs PP-LAI 75 mg co miesiąc),
- dawki wysokie (RIS-LAI 50 mg co 2 tygodnie vs PP-LAI 100 mg/150 mg co miesiąc),
- struktura dawkowania jak w analizie podstawowej, przy czym założono konserwatywnie stosowanie produktu Xeplion® co 28 dni (zamiast 1 miesiąca), zgodnie z częstotliwością podawania w badaniach RCT (*Pandina 2011, Li 2011, Fleischhacker 2012*),



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4.6.2.2 Warianty z uwzględnieniem inicjacji leczenia (dawek początkowych)

Celem możliwie pełnej oceny porównawczej kosztów PP-LAI i RIS-LAI, przeprowadzono szereg dodatkowych analiz z uwzględnieniem zarówno kosztów inicjacji terapii jak i dalszego leczenia podtrzymującego, w łącznym horyzoncie jednego roku. W konstrukcji wariantów uwzględniono zmienność następujących parametrów:

- odsetka chorych, u których inicjacja leczenia ma miejsce w szpitalu / w ambulatorium,
- średniego czas hospitalizacji celem inicjacji leczenia.

W każdym wariantcie zachowano założenia dotyczące struktury dawkowania podtrzymującego przyjęte w analizie podstawowej.

Na podstawie wyników ankiety wśród [REDACTED] (zob. Rozdział 3.1), inicjacja leczenia aktualnie refundowanymi LAI ma miejsce przede wszystkim w warunkach szpitalnych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W oparciu o schematy dawkowania początkowego paliperidonu i rysperydonu LAI, przedstawione w *ChPL Xeplion* i *ChPL Rispolett Consta*, oraz zasady realizacji świadczeń z zakresu psychiatrii (*NFZ 78/2014*) w analizie przyjęto następujące założenia:

- obie dawki początkowe PP-LAI (150 mg w dniu 1. i 100 mg w dniu 8. leczenia), podawane są w ramach hospitalizacji i wliczone w koszt osobodnia na oddziale psychiatrycznym; pierwsza dawka podtrzymująca produktu Xeplion® (50-150 mg, zgodnie ze strukturą przyjętą w analizie podstawowej; zob. Rozdział 1.4.6.1), podawana miesiąc po drugim podaniu, oraz kolejne dawki podawane są w warunkach ambulatoryjnych (koszty leku rozliczane zgodnie z wykazem leków refundowanych dostępnych w aptece otwartej),
- W ramach hospitalizacji podawane są trzy dawki początkowe rysperydonu LAI stosowane co dwa tygodnie; czwarta dawka leku przypada najwcześniej na 43. dzień hospitalizacji (w rzeczywistości jeszcze później, gdyż podanie pierwszej dawki najczęściej nie następuje w dniu przyjęcia do szpitala, zwłaszcza w przypadku konieczności zastosowania wstępnego leczenia rysperydonem doustnie przed wyborem początkowej dawki domięśniowej), [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Czwarte i następne podania RIS-LAI (w dawce 25-50 mg co 14 dni, zgodnie ze strukturą przyjętą w analizie podstawowej; zob. Rozdział 1.4.6.1) mają miejsce w ambulatorium (koszty leku rozliczane zgodnie z wykazem leków refundowanych dostępnych w aptece otwartej),
- W oparciu o zasady ustalania dawki początkowej oraz modyfikacji dawki RIS-LAI (*ChPL Rispolett Consta*) założono, że:
 - pacjenci z docelową dawką podtrzymującą 25 mg otrzymują wszystkie dawki początkowe w wysokości 25 mg,

- o pacjenci z docelową dawką podtrzymującą 37,5 mg otrzymują dawkę 25 mg przez pierwsze dwa podania, a w 3. podaniu – dawkę docelową 37,5 mg (zgodnie z *ChPL Risperlept Consta*, dawki nie należy zwiększać częściej niż co 4 tygodnie),
- o pacjenci z docelową dawką podtrzymującą 50 mg otrzymują dawkę 37,5 mg przez pierwsze dwa podania, a w 3. podaniu – dawkę docelową 50 mg.

Zestawienie liczby dawek zużywanych w horyzoncie rocznym w podziale na inicjację w szpitalu oraz w ambulatorium, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczba dawek PP-LAI w horyzoncie 1-rocznym, w podziale na inicjację leczenia i fazę dawkowania podtrzymującego.

Dawka podtrzymująca PP-LAI:	Faza leczenia początkowego				Faza leczenia podtrzymującego			
	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg
50 mg	-	-	1	1	11	-	-	-
75 mg	-	-	1	1	-	11	-	-
100 mg	-	-	1	1	-	-	11	-
150 mg	-	-	1	1	-	-	-	11
Ważona udziałem poszczególnych dawek *	-	-	1	1	1,6	3,4	5,1	0,9

* struktura stosowania poszczególnych dawek PP-LAI jak w analizie podstawowej (zob. Tabela 3)

Tabela 7. Liczba dawek RIS-LAI w horyzoncie 1-rocznym, w podziale na inicjację leczenia i fazę dawkowania podtrzymującego

Dawka podtrzymująca RIS-LAI:	Faza leczenia początkowego			Faza leczenia podtrzymującego		
	25 mg	37,5 mg	50 mg	25 mg	37,5 mg	50 mg
25 mg	3	-	-	23	-	-
37,5 mg	2	1	-	-	23	-
50 mg	-	2	1	-	-	23
Ważona udziałem poszczególnych dawek *	1,1	1,4	0,5	3,3	7,1	12,6

* struktura stosowania poszczególnych dawek RIS-LAI jak w analizie podstawowej (zob. Tabela 3)

W przypadku inicjacji leczenia w szpitalu, dawki początkowe wliczane są w koszt osobodnia hospitalizacji, natomiast koszty leku w dawkach podtrzymujących są refundowane w ramach wykazu leków

dostępnych w aptece, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 23/04/2015). U odsetka chorych, u których inicjacja LAI ma miejsce w ambulatorium, wszystkie dawki rozliczane są w ramach wykazu leków refundowanych.

1.4.6.3 Koszty jednostkowe leków

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

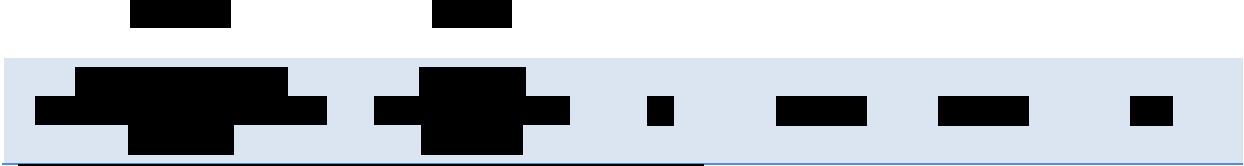
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

1.4.7 Walidacja modelu

Walidację wewnętrzną przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu. W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących stosowania paliperydonu w postaci domięśniowej we wskazaniu leczenia schizofrenii (zob. Rozdział 1.5).

Ze względu na charakter przeprowadzonej analizy (CMA), nie było zasadne przeprowadzanie walidacji zewnętrznej.

1.4.8 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów.

Tabela 14. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej
Urzędowa cena zbytu za opakowanie Xeplion® (50, 75, 100, 150 mg)	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Poziom odpłatności leku Xeplion® w przypadku wprowadzenia refundacji	bezpłatnie do wysokości limitu
[redacted]	[redacted]
Koszt podania ambulatoryjnego leków	[redacted]
	RIS-LAI: zgodnie z rzeczywistą strukturą stosowania w Polsce (dane NFZ za 2014 rok). 25 mg: 14,3% 37,5 mg: 31,1% 50 mg: 54,6%
Dawka w leczeniu podtrzymującym	[redacted]
Liczba podań w roku	12 (PP-LAI); 26 (RIS-LAI)
Dyskontowanie	brak
Horyzont czasowy	1 rok

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.4.

1.4.9 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 15. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Dorośli pacjenci ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas lecze-

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>nia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego.</p>
Interwencja i komparatory	<p>Ocenianą interwencją stanowi paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu (produkt leczniczy Xeplion® 50, 75, 100, 150 mg).</p> <p>Jako komparator dla paliperydonu w analizie ekonomicznej rozważano zastosowanie innego refundowanego leku atypowego w postaci iniekcji domięśniowej o przedłużonym uwalnianiu – rysperydonu (Rispolept Consta®).</p>
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na brak różnic w zakresie efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu stosowanych w postaci domięśniowej (<i>Xeplion AK 2015</i>).</p> <p>W związku z powyższym w ramach oceny ekonomicznej zastosowano analizę minimalizacji kosztów, polegającej na porównaniu rocznych kosztów podtrzymującej terapii z zastosowaniem opcjonalnych interwencji.</p>
Perspektywa analizy	<p>W analizie podstawowej przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p>
Horyzont czasowy	<p>W analizie przyjęto horyzont czasowy 1 roku.</p>
Dyskontowanie	<p>Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.</p>
Ocena kosztów i zużytych zasobów	<p>W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem porównywanych interwencji (koszty nabycia i podania leków). Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.</p> <p>Cenę zbytu netto produktu Xeplion® otrzymano od Firmy Zlecającej. W oparciu o zapisy Art. 14 Ustawy o refundacji przyjęto, że Xeplion® będzie kwalifikowany do poziomu odpłatności: bezpłatnie, podczas gdy Rispolept Consta® – zgodnie ze stanem aktualnym – będzie dostępny za odpłatnością ryczałtową.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W oparciu o rzeczywistą strukturę zużycia poszczególnych dawek rysperydonu LAI w Polsce, w analizie podstawowej przyjęto, że 54,6% chorych otrzymuje w leczeniu podtrzymującym najwyższą dawkę RIS-LAI (50 mg co 14 dni), 31,1% - dawkę umiarkowaną (37,5% co 14 dni), a 14,3% - dawkę niską (25 mg co 14 dni).</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń analizy przedstawiono w poprzednich rozdziałach metodyki (patrz: Rozdział 1.4).

1.5 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla paliperydonu LAI we wskazaniu leczenia schizofrenii

1.5.1 Metodyka

1.5.1.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.5.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.5.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT w bazach informacji medycznych Embase, Pubmed oraz Cochrane Library (NHS Economic Evaluation Database), zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w poniższych tabelach. Ze względu na ograniczenie wskazań dla produktu Xeplion® do leczenia schizofrenii, w strategii nie stosowano dodatkowych słów kluczowych dla populacji. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych HTA dla paliperydonu (baza Medline).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba trafień
#1	9-hydroxy-risperidone OR paliperidone palmitate OR paliperidone OR xeplion OR invega sustenna	726
#2	economic* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR cost-consequences OR cost-minimisation OR cost-minimization	570 986
#3	#1 AND #2	40

Data przeszukania: 15 maja 2015 r.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych dla paliperydonu (baza Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba trafień
#1	9-hydroxy-risperidone OR 'paliperidone palmitate' OR paliperidone OR xeplion OR 'invega sustenna'	2 481
#2	economic* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR cost-consequences OR cost-minimisation OR cost-minimization	704 336

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba trafień
#3	#1 AND #2	132
Data przeszukania: 15 maja 2015 r.		

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych dla paliperydonu (baza Cochrane Library).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba trafień
#1	9-hydroxy-risperidone OR 'paliperidone palmitate' OR paliperidone OR xeplion OR 'invega sustenna'	229
#2	economic* OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR cost-consequences OR cost-minimisation OR cost-minimization	42 506
#3	#1 AND #2	11 *
Data przeszukania: 15 maja 2015 r.		

* NHS Economic Evaluation Database

Data ostatniego wyszukiwania: 15 maja 2015 r.

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 179 publikacji, które zostały poddane dalszej analizie.

1.5.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na schizofrenię;
- Interwencja: paliperydon w postaci iniekcji domięśniowej (LAI);
- Komparator: dowolna strategia leczenia przeciwpsychotycznego;
- Metodyka: analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści, minimalizacji kosztów, analizy kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne (w formie abstraktów lub posterów).

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

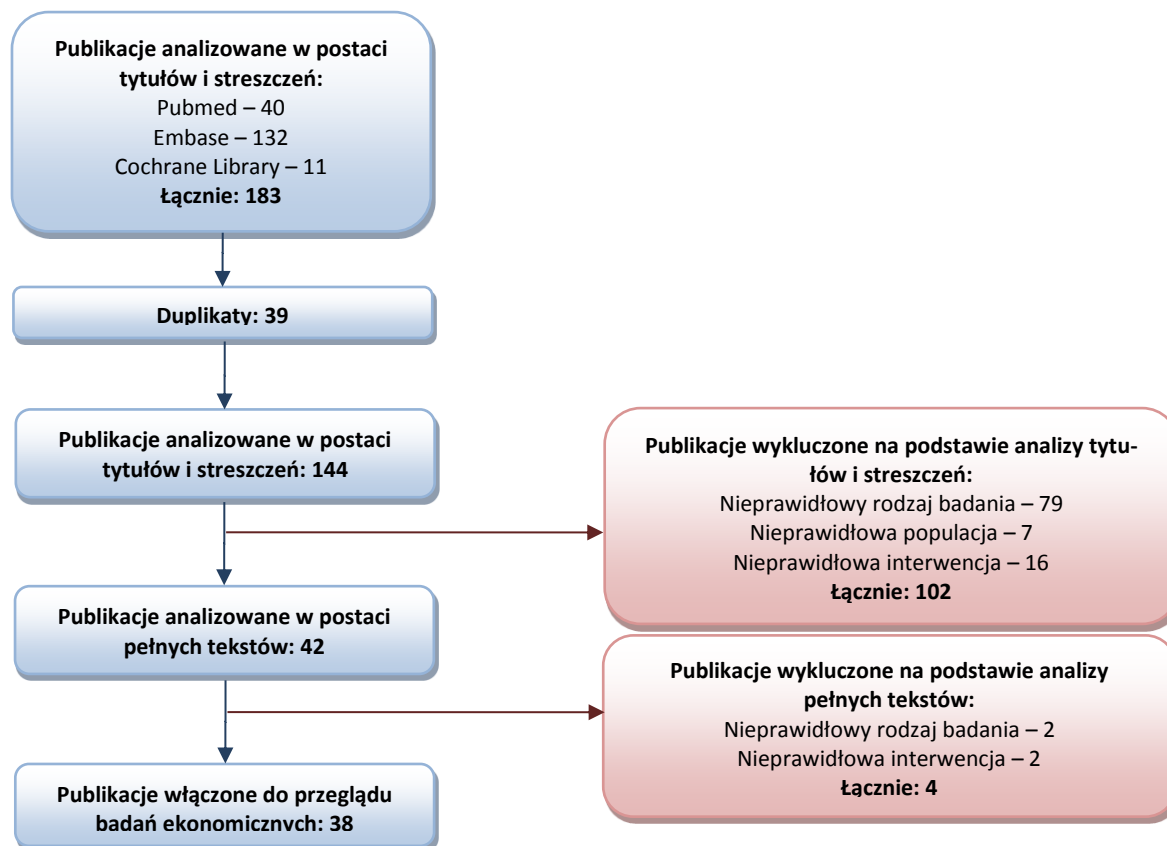
1.5.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 183 publikacje (Pubmed – 40, Embase – 132, Cochrane Library - 11). Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na po-

ziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Łącznie do analizy pełnotekstowej zostały zakwalifikowane 42 publikacje.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 38 prac, opisujących 36 analiz ekonomicznych (jedno z badań było opisane łącznie w trzech publikacjach – publikacji pełnotekstowej, abstraktu konferencyjnego oraz erraty do pełnej publikacji).

W ramach wyszukiwania badań ekonomicznych zidentyfikowano ponadto przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałającej - iniekcji domięśniowych/tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*Achilla 2013*). Do przeglądu włączono 28 badań opublikowanych do 9 kwietnia 2012 roku, z czego tylko w jednym (*Furiak 2011*) ocenianą interwencję stanowił paliperydon LAI. Badanie to zostało zidentyfikowane w ramach niniejszego przeglądu analiz ekonomicznych dla PP-LAI.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań wraz z głównymi wynikami analiz podstawowych.

Tabela 19. Przegląd opublikowanych badań ekonomicznych dla PP-LAI w populacji chorych na schizofrenię.

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Berntsson 2012			
Kraj: Szwecja; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów	PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI HAL-LAI OLZ p.o.	schizofrenia	PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €21,042 (PP-LAI), €25,301 (OLZ-LAI), €24,874 (RIS-LAI), €27,235 (HAL-LAI), €29,203 (OLZ p.o.) Efekt: 0,845 (PP-LAI), 0,844 (OLZ-LAI), 0,832 (RIS-LAI), 0,812 (HAL-LAI), 0,807 (OLZ p.o.)
Casallas 2013			
Kraj: Kolumbia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika; Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 5 lat; Dyskontowanie: 3% (koszty i wyniki); Wyniki zdrowotne: QALY; częstość nawrotów Analiza wykonana z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych.	PP-LAI RIS-LAI OLZ p.o. QP p.o.	Chorzy z wielokrotnymi epizodami nawrotu objawów schizofrenii	ICUR/QALY (dla PP-LAI): \$4,517 (vs RIS-LAI), \$6,713 (vs OLZ p.o.), \$230 (vs QP p.o.) Koszt: \$13,338 (PP-LAI), \$12,635 (RIS-LAI), \$11,481 (OLZ p.o.), \$13,247 (QP p.o.) Efekt: 3,09 QALY, 1,35 nawrotów (PP-LAI); 3,00 QALY, 1,38 nawrotów (RIS-LAI); 2,93 QALY, 2,01 nawrotów (OLZ p.o.); 2,87 QALY, 2,81 nawrotów (QP p.o.)

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Citrome 2014			
<p>Kraj: Stany Zjednoczone;</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: brak;</p> <p>Wyniki zdrowotne: uniknięte nawroty</p> <p>Analiza wykonana z wykorzystaniem danych klinicznych z kontrolowanych placebo badań RCT.</p> <p>W analizie rozważano 4 alternatywne warianty dawkowania leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wariant 1: w oparciu o RCT ➤ Wariant 2: w warunkach rzeczywistych ➤ Wariant 3: w oparciu o charakterystyki produktów ➤ Wariant 4: najwyższa dostępna dawka, z założeniem równoważnej skuteczności 	<p>PP-LAI</p> <p>ARI-LAI</p>	<p>pacjenci ze schizofrenią, kwalifikujący się do zastosowania LAI</p>	<p>ICER/uniknięty nawrót (dla ARI-LAI): \$13,280 (Wariant 1); \$19,968 (Wariant 3); ARI-LAI dominująca (Wariant 2 i Wariant 4)</p> <p>Koszt: \$20,377 (Wariant 1); \$22,371 (Wariant 2); \$19,875 (Wariant 3); \$26,219 (Wariant 4) (PP-LAI); \$21,653 (Wariant 1); \$21,147 (Wariant 2); \$21,794 (Wariant 3); \$21,794 (Wariant 4) (ARI-LAI);</p> <p>Efekt: 0,2774 nawrotów (Warianty 1-3), 0,1858 nawrotów (Wariant 4) (PP-LAI); 0,1813 nawrotów (ARI-LAI)</p>
Doutriaux 2014			
<p>Kraj: Francja;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: ubezpieczyciela;</p> <p>Sposób modelowania: Model Markowa;</p> <p>Horyzont: 5 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 4% (koszty i wyniki);</p>	<p>PP-LAI</p> <p>RIS-LAI</p> <p>OLZ-LAI</p> <p>ARI-LAI</p> <p>HAL-LAI</p> <p>OLZ p.o.</p>	<p>Stabilna schizofrenia</p>	<p>CUA: PP-LAI – terapia dominująca względem ARI-LAI, OLZ-LAI i HAL-LAI; ICUR/QALY dla PP-LAI vs OLZ p.o. = €2,474; ICUR/QALY dla RIS-LAI vs PP-LAI = €4,950,560</p> <p>CEA: PP-LAI – terapia dominująca względem ARI-LAI, RIS-LAI i HAL-LAI; ICER/uniknięty nawrót dla PP-LAI vs OLZ p.o. = €1,828; ICER/uniknięty nawrót dla OLZ-LAI vs PP-LAI = €1,592,388</p> <p>Koszt: €51,853 (PP-LAI); €56,079 (RIS-LAI); €57,020 (OLZ-LAI); €56,382 (ARI-LAI); €56,173 (HAL-LAI); €51,340 (OLZ p.o.)</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Wyniki zdrowotne: QALY; uniknięty nawrót</p> <p>Analiza wykonana z wykorzystaniem danych klinicznych z badań klinicznych, metaanaliz RCT oraz danych obserwacyjnych</p>			<p>Efekt: 3,7634 QALY, 1,4366 nawrotów (PP-LAI); 3,7642 QALY, 1,4387 nawrotów (RIS-LAI); 3,5753 QALY, 1,4333 nawrotów (OLZ-LAI); 3,7549 QALY, 1,4648 nawrotów (ARI-LAI); 3,6227 QALY, 1,8046 nawrotów (HAL-LAI); 3,5558 QALY, 1,7175 nawrotów (OLZ p.o.)</p>
Dragosits 2012			
<p>Kraj: Austria;</p> <p>Typ analizy: CMA;</p> <p>Perspektywa: ubezpieczyciela;</p> <p>Sposób modelowania: b.d.;</p> <p>Horyzont: 2 lata; 5 lat;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: -</p> <p>CMA uzasadniona równoważnością porównywanych interwencji wykazaną w badaniu RCT (<i>Pandina 2011</i>).</p>	<p>PP-LAI</p> <p>RIS-LAI</p>	<p>schizofrenia</p>	<p>PP-LAI – terapia mniej kosztowna, oszczędności: €98.37 (2 lata); €843.32 (5 lat)</p> <p>Koszt: €9,247.02 (PP-LAI), €9,345.40 (RIS-LAI) - 2 lata; €20,008.15 (PP-LAI), €€20,851.47 (RIS-LAI) - 5 lat;</p>
Edwards 2012			
<p>Kraj: Stany Zjednoczone;</p> <p>Typ analizy: CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: Liczba dni w stanie remisji lub w czasie nawrotu choroby (wymagające lub nie hospitalizacji), <i>adherence</i>, częstość działań niepożądanych, częstość i czas trwania nawro-</p>	<p>PP-LAI</p> <p>doustne leki przeciwpsychotyczne (najczęściej przepisywane przez lekarzy: aripiprazol, olanzapina, paliperidon, kwetiapina, zyprazydon)</p>	<p>Schizofrenia, chorzy z brakiem współpracy</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca</p> <p>Koszt: \$20,995 (PP-LAI), \$22,481 (leki p.o.)</p> <p>Efekt: 8,7 dni z nawrotem, 45,9% chorych z nawrotem, 1,07 nawrotów/pacjenta (PP-LAI), 17,8 dni z nawrotem, 92,7% chorych z nawrotem, 2,16 nawrotów/pacjenta (leki p.o.)</p> <p>PP-LAI pozostaje strategią generującą oszczędności ze strony płatnika w przypadku, gdy poziom współpracy dla doustnych środków przeciwpsychotycznych wynosi poniżej 44,9%.</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>tów.</p> <p>W modelu wprowadzono dwa zależne od siebie parametry: stosowanie się do zaleceń lekarskich (z ang. <i>adherence</i>; 3 poziomy: (i) stosujący się, (ii) częściowo niestosujący się, (iii) całkowicie niestosujący się do zaleceń lekarskich) oraz przebieg kliniczny choroby (2 poziomy: (i) choroba stabilna, (ii) zaostrzenie lub nawrót choroby)</p>			
Einarson 2011			
<p>Kraj: Norwegia;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, hospitalizacje, dni hospitalizacji</p> <p>Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>	<p>PP-LAI OLZ-LAI</p>	<p>schizofrenia</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca</p> <p>Koszt: 89,360 NOK (PP-LAI), 100,888 NOK (OLZ-LAI)</p> <p>Efekt: 0,633 QALY (PP-LAI), 0,621 QALY (OLZ-LAI)</p>
Einarson 2012			
<p>Kraj: Grecja;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p>	<p>PP-LAI RIS-LAI</p>	<p>Chorzy ze stabilną schizofrenią, z częstymi nawrotami choroby, związanymi z tym licznymi hospitalizacjami, niestosujący się do zaleceń dotyczących schematu przyjmowania środków przeciwpsychotycznych</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca</p> <p>Koszt: €3529 (PP-LAI), €3695 (RIS-LAI)</p> <p>Efekt: 0,840 QALY, 325 dni w remisji, 28% - hospitalizacja, 15% - wizyta na oddziale ratunkowym (PP-LAI); 0,815 QALY, 318,6 dni w remisji, 33% - hospitalizacja, 17% - wizyta na oddziale ratunkowym (RIS-LAI)</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: brak; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>			
Einarson 2012a			
<p>Kraj: Finlandia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model decyzyjny; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o adaptację norweskiego modelu farmakoekonomicznego</p>	PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI	schizofrenia	PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €10,169 (PP-LAI), €11,589 (OLZ-LAI), €12,091 (RIS-LAI) Efekt: 0,845 QALY (PP-LAI), 0,844 QALY (OLZ-LAI), 0,836 QALY (RIS-LAI)
Einarson 2013			
<p>Kraj: Finlandia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p>	PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI	Chorzy ze stabilną schizofrenią, leczeni preparatami LAI z powodu braku współpracy	PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €10,380 (PP-LAI), €12,145 (OLZ-LAI), €12,074 (RIS-LAI) Efekt: 0,817 QALY, 34,5 dni w nawrocie, 0,127 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,252 hospitalizacji (PP-LAI); 0,810 QALY, 39,4 dni w nawrocie, 0,142 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,291 hospitalizacji (OLZ-LAI); 0,809 QALY, 39,3 dni w nawrocie, 0,134 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,298 hospita-

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w nawrocie, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o adaptację norweskiego modelu farmakoekonomicznego</p>			lizacji (RIS-LAI)
Einarson 2013a			
<p>Kraj: Czechy; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: ubezpieczyciela; Sposób modelowania: Model decyzyjny; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>	<p>PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI</p>	<p>Chorzy ze stabilną schizofrenią, leczeni preparatami LAI z powodu braku współpracy</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €5377 (PP-LAI), €6537 (OLZ-LAI), €6118 (RIS-LAI) Efekt: 0,817 QALY, 329,5 dni w remisji, 0,127 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,252 hospitalizacji (PP-LAI); 0,811 QALY, 324,9 dni w remisji, 0,141 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,289 hospitalizacji (OLZ-LAI); 0,809 QALY, 324,7 dni w remisji, 0,134 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,298 hospitalizacji (RIS-LAI)</p>
Einarson 2013b			
<p>Kraj: Norwegia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p>	<p>PP-LAI OLZ-LAI</p>	<p>Chorzy ze stabilną schizofrenią, z częstymi nawrotami choroby, związanymi z tym licznymi hospitalizacjami, niestosujący się do zaleceń dotyczących schematu przyjmowania środków przeciwpsychotycznych</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca Koszt: 151 336 NOK (PP-LAI), 174 351 NOK (OLZ-LAI) Efekt: 0,845 QALY, 330,1 dni w remisji, 25% - hospitalizacja, 12% - wizyta na oddziale ratunkowym (PP-LAI), 0,844 QALY, 326,8 dni w remisji, 27% - hospitalizacja, 14% - wizyta na oddziale ratunkowym (OLZ-LAI)</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: brak; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>			
Einarson 2014			
<p>Kraj: Szwecja; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika; Sposób modelowania: Model decyzyjny Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w nawrocie, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>	<p>Sekwencje leków: PP-LAI → OLZ-LAI OLZ-LAI → PP-LAI RIS-LAI → HAL-LAI HAL-LAI → OLZ p.o. OLZ p.o. → HAL-LAI</p>	<p>Schizofrenia z częstymi nawrotami</p>	<p>PP-LAI → OLZ-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: 189,696 SEK (PP-LAI → OLZ-LAI); 229,775 SEK (OLZ-LAI → PP-LAI); 221,062 SEK (RIS-LAI → HAL-LAI); 243,411 SEK (HAL-LAI → OLZ p.o.); 249,422 SEK (OLZ p.o. → HAL-LAI) Efekt: 0,817 QALY, 34,5 dni w nawrocie, 0,127 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,252 hospitalizacji (PP-LAI → OLZ-LAI); 0,812 QALY, 38,4 dni w nawrocie, 0,142 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,280 hospitalizacji (OLZ-LAI → PP-LAI); 0,804 QALY, 44,9 dni w nawrocie, 0,163 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,330 hospitalizacji (RIS-LAI → HAL-LAI); 0,776 QALY, 65,7 dni w nawrocie, 0,253 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,469 hospitalizacji (HAL-LAI → OLZ p.o.); 0,773 QALY, 65,7 dni w nawrocie, 0,230 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,492 hospitalizacji (OLZ p.o. → HAL-LAI)</p>
Einarson 2014a			
<p>Kraj: Finlandia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p>	<p>PP-LAI RIS-LAI OLZ-LAI ARI-LAI</p>	<p>Chorzy z nawrotem objawów schizofrenii</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: 34,446€ (PP-LAI), 37,338€ (RIS-LAI), 41,384€ (OLZ-LAI), 37,433€ (ARI-LAI) Efekt: 0,686 QALY, 224,0 dni w nawrocie, 0,206 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,101 hospitalizacji (PP-LAI); 0,674 QALY, 234,8 dni w nawrocie, 0,232 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,125 hospitalizacji (RIS-LAI); 0,680</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w nawrocie, powtórne hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów			QALY, 234,8 dni w nawrocie, 0,217 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,122 hospitalizacji (OLZ-LAI); 0,671 QALY, 237,5 dni w nawrocie, 0,254 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,124 hospitalizacji (ARI-LAI)
Furiak 2011			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika (<i>third-party</i>); Sposób modelowania: mikrosymulacja Monte Carlo; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; odsetki bez nawrotu W modelu wykorzystano dane z publikowanych badań klinicznych (w tym RCT) oraz opinii ekspertów klinicznych. Wyróżniono 9 stanów zdrowotnych: 3 stany związane z częstotliwością nawrotów (stan stabilny, nawrót nie wymagający hospitalizacji i nawrót wymagający hospitalizacji), dalej podzielone ze względu na stopień stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków (przestrzeganie, częściowe przestrzeganie, brak przestrzegania zaleceń).	PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI HAL-LAI OLZ p.o.	Chorzy na schizofrenię leczeni ambulatoryjnie, z wysokim ryzykiem braku współpracy na podstawie historii całkowitego lub częściowego braku współpracy podczas leczenia doustnego	OLZ-LAI – terapia dominująca względem pozostałych leków LAI Koszt: \$16,190 (PP-LAI), \$14,063 (OLZ-LAI), \$15,207 (RIS-LAI), \$16,675 (HAL-LAI), \$13,151 (OLZ p.o.) Efekt: 0,667 QALY (PP-LAI), 0,711 QALY (OLZ-LAI), 0,667 QALY (RIS-LAI), 0,648 QALY (HAL-LAI), 0,677 QALY (OLZ p.o.)

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Hemels 2013			
<p>Kraj: Polska;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji objawów, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym</p> <p>Analiza wykonana w oparciu o adaptację publikowanego modelu farmakoeconomicznego do warunków polskich, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów.</p>	<p>PP-LAI</p> <p>RIS-LAI</p>	<p>Chorzy ze stabilną schizofrenią, leczeni preparatami LAI z powodu braku współpracy</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem RIS-LAI w analizie podstawowej; w 55,0% symulacji analizy probabilistycznej, PP-LAI pozostawała dominująca, a w 76,6% symulacji - kosztowo-efektywna względem RIS-LAI</p> <p>Koszt: niższy w ramieniu PP-LAI (brak danych liczbowych)</p> <p>Efekt: 0,824 QALY, 323 dni w remisji, 0,446 hospitalizacji (PP-LAI); 0,817 QALY, 317 dni w remisji, 0,513 hospitalizacji (RIS-LAI)</p>
Jukic 2012			
<p>Kraj: Chorwacja;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: ubezpieczyciela;</p> <p>Sposób modelowania: Model decyzyjny;</p> <p>Horyzont: 1 rok;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY; dni z nawrotem, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym</p> <p>Analiza wykonana w oparciu o opublikowane dane kliniczne i opinie ekspertów</p>	<p>PP-LAI</p> <p>RIS-LAI</p> <p>OLZ-LAI</p>	<p>schizofrenia</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów:</p> <p>Koszt: €4958 (PP-LAI), €5117 (RIS-LAI), €6429 (OLZ-LAI)</p> <p>Efekt: 0,817 QALY (PP-LAI), 0,805 QALY (RIS-LAI), 0,812 QALY (OLZ-LAI)</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Jukic 2013			
<p>Kraj: Chorwacja; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: ubezpieczyciela; Sposób modelowania: Model decyzyjny; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: brak; Wyniki zdrowotne: QALY; dni z nawrotem, hospitalizacje, wizyty na oddziale ratunkowym Analiza wykonana w oparciu o opublikowane dane kliniczne i opinie ekspertów</p>	<p>PP-LAI RIS-LAI OLZ-LAI</p>	<p>Chorzy ze stabilną schizofrenią, z historią nawrotu i hospitalizacji</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €5061 (PP-LAI), €5168 (RIS-LAI), €6410 (OLZ-LAI) Efekt: 0,817 QALY, 329,3 dni w remisji, 0,129 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,252 hospitalizacji (PP-LAI); 0,807 QALY, 322,8 dni w remisji, 0,148 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,305 hospitalizacji (RIS-LAI); 0,812 QALY, 325,5 dni w remisji, 0,143 wizyt na oddziale ratunkowym, 0,280 hospitalizacji (OLZ-LAI)</p>
Kim 2011			
<p>Kraj: Korea Południowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika; Sposób modelowania: Model decyzyjny; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY Analiza wykonana w oparciu o opublikowane dane kliniczne</p>	<p>PP-LAI doustne leki przeciwpsychotyczne (rysperydon, olanzapine, aripiprazol, paliperidon)</p>	<p>Schizofrenia, niewspółpracujący pacjenci z zaostrzeniem objawów</p>	<p>ICER: KRW 2.22 mln/QALY Koszt: KRW 5.62 mln (PP-LAI), KRW 4.71 mln (leki p.o.) Efekt: b.d.</p>
Kolek 2014			
<p>Kraj: Czechy; Typ analizy: CUA, CEA;</p>	<p>PP-LAI RIS-LAI PALI p.o.</p>	<p>Schizofrenia</p>	<p>ICER/QALY (dla PP-LAI): €16233,09 (vs RIS p.o.); €15058,20 (vs PALI p.o.); €334,65 (vs RIS-LAI) Koszt: €20388,36 (PP-LAI); €5726,71 (RIS p.o.); €11985,06 (PALI p.o.);</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Perspektywa: płatnika;</p> <p>Sposób modelowania: Model Markowa;</p> <p>Horyzont: 10 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 3% (koszty i wyniki);</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY; uniknięty nawrót.</p>	RIS p.o.		<p>€20267,06 (RIS-LAI)</p> <p>Efekt: 5,42 QALY, 2,39 nawrotów (PP-LAI); 4,51 QALY, 4,15 nawrotów (RIS p.o.); 4,86 QALY, 3,07 nawrotów (PALI p.o.); 5,05 QALY, 2,45 nawrotów (RIS-LAI)</p>
Lafeuille 2015			
<p>Kraj: Stany Zjednoczone;</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów;</p> <p>Perspektywa: ubezpieczyciela;</p> <p>Sposób modelowania: retrospektywne badanie kohortowe;</p> <p>Horyzont: 12 miesięcy, licząc od wypisu ze szpitala;</p> <p>Dyskontowanie: -</p> <p>Wyniki zdrowotne: częstości powtórnych hospitalizacji</p> <p>Publikacja opisuje badanie kohortowe, przeprowadzone celem oceny częstości rehospitalizacji oraz kosztów leczenia schizofrenii u pacjentów, u których z powodu nawrotu schizofrenii zainicjowano w warunkach szpitalnych terapię PP-LAI lub doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi, w okresie 1 roku po wypisie.</p>	PP-LAI doustne leki przeciwpsychotyczne	<p>Chorzy po nawrocie objawów schizofrenii, po przebytej hospitalizacji, w ramach której wprowadzono leczenie PP-LAI (n=374) lub doustne leki przeciwpsychotyczne (n=45 251)</p>	<p>Koszty: W okresie pierwszych 6 miesięcy po wypisie ze szpitala, średnie koszty leczenia były istotnie niższe u chorych leczonych PP-LAI (oszczędności \$404/miesiąc (95% CI: \$148; \$781); p<0,0001). W horyzoncie maksymalnie 12 miesięcy, średnie koszty leczenia pozostawały niższe w ramieniu PP-LAI (oszczędności \$212/miesiąc; p<0,0001), przy czym różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,2164).</p> <p>Efekty: W okresie pierwszych 12 miesięcy po wypisie ze szpitala, ryzyko powtórnej hospitalizacji lub pobytu na oddziale ratunkowym było istotnie niższe w kohorcie otrzymującej PP-LAI: HR=0,61 (95% CI: 0,59; 0,63); p<0,0001.</p>
Lee 2013			
<p>Kraj: Walia;</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p>	PP-LAI RIS-LAI	schizofrenia	PP-LAI – terapia dominująca względem RIS-LAI: oszczędności £3,773, dodatkowy efekt 0,13 QALY

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Mehnert 2012			
(NHS); Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 3,5% (koszty i wyniki); Wyniki zdrowotne: QALY Analiza wykonana z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego opisanego w najnowszych wytycznych NICE dotyczących leczenia schizofrenii	PP-LAI OLZ-LAI RIS-LAI	Chorzy na schizofrenię, z co najmniej dwoma epizodami nawrotu choroby	PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów Koszt: SEK 858,830 (PP-LAI), SEK 911,556 (OLZ-LAI), SEK 878,461 (RIS-LAI) Efekt: 3,92 QALY, 1,37 nawrotów (PP-LAI); 3,76 QALY, 1,76 nawrotów (OLZ-LAI); 3,84 QALY, 1,41 nawrotów (RIS-LAI)
Muser 2015			
Kraj: Stany Zjednoczone; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: prospektywna analiza kosztów w ramach badania RCT PRIDE; Horyzont: 15 miesięcy;	PP-LAI doustne leki przeciwpsychotyczne	Populacja badania RCT PRIDE: dorośli chorzy na schizofrenię, z historią kontaktu z wymiarem sprawiedliwości (N=198 w grupie PP-LAI i N=193 w grupie leczzonej doustnie)	ICER/uniknięcie hospitalizacji psychiatrycznej = \$60,484 ICER/uniknięcie zdarzenia związanego z wymiarem sprawiedliwości = \$24,409 ICER/uniknięcie hospitalizacji psychiatrycznej lub zdarzenia związanego z wymiarem sprawiedliwości = \$17,391 ICER/uniknięcie aresztowania = \$26,754 ICER/uniknięcie aresztowania > 2 dni = \$63,258

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Dyskontowanie: brak danych; Wyniki zdrowotne: uniknięcie: hospitalizacji psychiatrycznej, zdarzenia związane z wymiarem sprawiedliwości, aresztu, aresztu >2 dni Analiza wykonana w ramach badania RCT PRIDE			ICER/pacjenta z unikniętym aresztowaniem = \$77,731 Koszt: \$40,923 (PP-LAI), \$32,860 (leki p.o.) Dodatkowy efekt PP-LAI: 0,13 unikniętych hospitalizacji psychiatrycznych; 0,33 unikniętych zdarzeń związanych z wymiarem sprawiedliwości; 0,46 unikniętych hospitalizacji psychiatrycznych lub zdarzeń związanych z wymiarem sprawiedliwości; 0,30 unikniętych aresztowań
Nishikawa 2014			
Kraj: Brazylia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: ubezpieczyciela prywatnego; Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 5 lat; Dyskontowanie: 5% (koszty i wyniki); Wyniki zdrowotne: QALY; częstość nawrotów Analiza wykonana z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych.	PP-LAI OLZ p.o. QP p.o. ZP p.o.	schizofrenia	ICUR/QALY (dla PP-LAI): \$11,796 (vs OLZ p.o.), terapia dominująca (vs QP p.o.), \$7,881 (vs ZP p.o.) ICER/uniknięcie nawrotu (dla PP-LAI): \$3,465 (vs OLZ p.o.), terapia dominująca (vs QP p.o.), \$7,523 (vs ZP p.o.) Koszt: \$15,939 (PP-LAI), \$13,852 (OLZ p.o.), \$17,116 (QP p.o.), \$11,730 (ZP p.o.) Efekt: 3,43 QALY, 1,30 nawrotów (PP-LAI); 3,25 QALY, 1,91 nawrotów (OLZ p.o.); 3,27 QALY, 2,72 nawrotów (QP p.o.); 2,90 QALY, 1,86 nawrotów (ZP p.o.)
Obando 2013			
Kraj: Gwatemala; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika; Sposób modelowania: Model Markowa Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 5% (koszty i wyniki); Wyniki zdrowotne: QALY; uniknięte nawroty Analiza wykonana z wykorzysta-	PP-LAI QP p.o.	schizofrenia	PP-LAI – terapia dominująca: 14% mniej kosztowna i bardziej skuteczna od QP p.o. (44% mniej nawrotów i 20% więcej QALY)

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
niem opublikowanych danych klinicznych.			
Omelyanovsky 2012			
Kraj: Rosja; Typ analizy: analiza kosztów; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: symulacja częstości nawrotów zależnie od poziomu adherence; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: - Analiza wykonana z wykorzystaniem danych klinicznych z przeglądu systematycznego RCT, badania obserwacyjnego i opinii ekspertów	PP-LAI RIS-LAI	schizofrenia	PP-LAI – terapia mniej kosztowna, oszczędności: \$87,88 / pacjenta
Pititto 2014			
Kraj: Brazylia; Typ analizy: CMA; Perspektywa: ubezpieczyciela prywatnego; Sposób modelowania: kalkulacja kosztów leków; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: - CMA uzasadniona równoważnością porównywanych interwencji wykazaną w badaniach klinicznych	PP-LAI RIS-LAI	Schizofrenia, chorzy z brakiem współpracy	PP-LAI – terapia mniej kosztowna od RIS-LAI, o 30% w pierwszym roku i o 37% w drugim roku terapii Koszt: \$12,738.68 w 1 roku i \$11,358.72 w 2 roku (PP-LAI); \$17,910.96 w 1 roku i \$17,910.96 w 2 roku (RIS-LAI);

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Pudas 2011			
<p>Kraj: Szwecja; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: społeczna; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: dożywotni (55 lat); Dyskontowanie: 3% (koszty i wyniki); Wyniki zdrowotne: QALY; uniknięty nawrót Analiza wykonana z wykorzystaniem długookresowych danych klinicznych z badania obserwacyjnego</p>	<p>PP-LAI OLZ-LAI</p>	<p>Stabilna schizofrenia</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca Koszt: 11.708.957 SEK (PP-LAI), 11.735.675 (OLZ-LAI); 26 719 SEK (oszczędności) Efekt: 12,29 QALY, 11,93 nawrotów (PP-LAI); 10,19 QALY, 12,33 nawrotów (OLZ-LAI); 2,097 QALY, 0,395 unikniętych nawrotów (efekt inkrementalny)</p>
Pudas 2014			
<p>Kraj: Finlandia; Typ analizy: CUA, CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model decyzyjny; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: QALY; dni w remisji, powtórne hospitalizacje Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>	<p>PP-LAI RIS-LAI OLZ-LAI OLZ p.o. CLOZ p.o.</p>	<p>Chorzy z nawrotem objawów schizofrenii</p>	<p>PP-LAI – terapia dominująca względem każdego z komparatorów: Koszt: €10,691 (PP-LAI), €12,462 (RIS-LAI), €12,496 (OLZ-LAI), €27,270 (OLZ p.o.), €23,258 (CLOZ p.o.) Efekt: 0,829 QALY, 0,25 hospitalizacji, 329,3 dni w remisji (PP-LAI); 0,813 QALY, 0,30 hospitalizacji, 326,2 dni w remisji (RIS-LAI); 0,821 QALY, 0,29 hospitalizacji, 325,1 dni w remisji (OLZ-LAI); 0,739 QALY, 0,61 hospitalizacji, 283,9 dni w remisji (OLZ p.o.); 0,523 QALY, 1,88 hospitalizacji, 215,6 dni w remisji (CLOZ p.o.)</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
Quintero 2012			
Kraj: Hiszpania; Typ analizy: CMA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: b.d.; Horyzont: 1 rok; 2 lata Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: - Analiza wykonana w oparciu o adaptację modelu minimalizacji kosztów wykorzystanego do oceny PP-LAI przez Scottish Medicine Consortium w Szkocji.	PP-LAI RIS-LAI	schizofrenia	PP-LAI – terapia mniej kosztowna, oszczędności: €648 w pierwszym roku leczenia oraz €906 w drugim roku leczenia
Reyes-Lopez 2011			
Kraj: Meksyk; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Sposób modelowania: Model Markowa; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: b.d.; Wyniki zdrowotne: uniknięte nawroty W modelu uwzględniono poziom współpracy chorego, ryzyko nawrotu, możliwość zmiany terapii, działania niepożądane	PP-LAI RIS-LAI OLZ p.o.	schizofrenia	PP-LAI vs RIS-LAI: PP-LAI – terapia dominująca PP-LAI vs OLZ p.o. – ICER = US\$ 980/uniknięcie nawrotu
Sapin 2014			
Kraj: Wielka Brytania; Typ analizy: CUA;	PP-LAI ARI-LAI	schizofrenia	ARI-LAI – terapia dominująca względem PP-LAI (0,09 dodatkowych QALY, koszt niższy o £3,145) i OLZ-LAI (0,07 dodatkowych QALY, koszt niższy o

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>Perspektywa: płatnika (NHS) i indywidualnych usług społecznych (PSS);</p> <p>Sposób modelowania: Model Markowa</p> <p>Horyzont: 10 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% (koszty i wyniki);</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY;</p> <p>Analiza wykonana z wykorzystaniem parametrów klinicznych pochodzących z metaanalizy sieciowej (MTC), wytycznych NICE CG178 i publikowanej literatury..</p>	<p>RIS-LAI</p> <p>OLZ-LAI</p>		<p>£5,471) oraz bardziej kosztowna i bardziej skuteczna od RIS-LAI (ICUR = £3,686/QALY)</p>
Taylor 2012			
<p>Kraj: Hiszpania;</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: świadczeniodawcy;</p> <p>Sposób modelowania: Model Markowa;</p> <p>Horyzont: 5 lat;</p> <p>Dyskontowanie: b.d.;</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY</p> <p>Analiza wykonana w oparciu o walidowany, publikowany model farmakoekonomiczny, z wykorzystaniem opublikowanych danych klinicznych i opinii ekspertów</p>	<p>5 różnych sekwencji leczenia z zastosowaniem PP-LAI (w 1, 2, 3, 4 lub 5. linii) aktualny standard leczenia</p>	<p>Schizofrenia</p>	<p>PP-LAI jako 2. linia leczenia – terapia dominująca względem wszystkich pozostałych sekwencji:</p> <p>Koszt inkrementalny vs aktualny standard leczenia: od dodatkowych €260 (PP-LAI jako 4. linia) do oszczędności €2,217 (PP-LAI jako 2. linia)</p> <p>Efekt inkrementalny vs aktualny standard leczenia: od 0,043 QALY (PP-LAI jako 4. linia) do 0,124 QALY (PP-LAI jako 2. linia)</p>
Walter 2012			
<p>Kraj: Austria;</p> <p>Typ analizy: CUA;</p> <p>Perspektywa: płatnika;</p> <p>Sposób modelowania: Model Marko-</p>	<p>sekwencja leczenia z zastosowaniem PP-LAI (w 2 linii po doustnej OLZ lub RIS)</p> <p>sekwencja doustnych leków przeciwpsychotycznych</p>	<p>Schizofrenia</p>	<p>ICER: 4,739.79 €/QALY</p> <p>Koszt: 28,328.94 € (PP-LAI), 26,338.23 € (leki p.o.); 1,990.71€ (koszt inkrementalny)</p> <p>Efekt: 3,62 QALY (PP-LAI), 3,20 QALY (leki p.o.); 0,42 QALY (efekt inkre-</p>

Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wyniki (dla ocenianej interwencji)
<p>wa;</p> <p>Horyzont: 5 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 5% (koszty i wyniki);</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY</p> <p>W modelu Markowa oszacowano częstość nawrotów, hospitalizacji, zmiany terapii i zgony. Parametry kliniczne zaczerpnięto z badań klinicznych.</p>			<p>mentalny)</p>
Zeidler 2013, Zeidler 2013a, Zeidler 2013b			
<p>Kraj: Niemcy;</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA;</p> <p>Perspektywa: płatnika;</p> <p>Sposób modelowania: Model Markowa</p> <p>Horyzont: 5 lat;</p> <p>Dyskontowanie: 3% (koszty i wyniki);</p> <p>Wyniki zdrowotne: QALY; częstość nawrotów</p> <p>Analiza wykonana poprzez adaptację do warunków niemieckich publikowanego modelu farmakoekonomicznego dla warunków szwedzkich.</p>	<p>PP-LAI</p> <p>QP p.o.</p> <p>RIS-LAI</p> <p>OLZ p.o.</p> <p>RIS p.o.</p> <p>ZP p.o.</p> <p>OLZ-LAI</p> <p>klasyczne leki p.o.</p> <p>atypowe leki p.o.</p>	<p>schizofrenia</p>	<p>ICER/QALY (dla PP-LAI): €14,151 (vs QP p.o.); terapia dominująca (vs RIS-LAI); €37,013 (vs OLZ p.o.); €37,320 (vs RIS p.o.); €24,284 (vs ZP p.o.); €748 (vs OLZ-LAI); €23,183 (vs klasyczne leki p.o.); €69,659 (vs atypowe leki p.o.)</p> <p>ICER/uniknięcie nawrotu (dla PP-LAI): €793 (vs QP p.o.); terapia dominująca (vs RIS-LAI); €8,832 (vs OLZ p.o.); €7,009 (vs RIS p.o.); €9,557 (vs ZP p.o.); €278 (vs OLZ-LAI); €2,892 (vs klasyczne leki p.o.); €13,318 (vs atypowe leki p.o.)</p> <p>Koszt: €30,722 (PP-LAI); €28,928 (QP p.o.); €32,040 (RIS-LAI); €24,575 (OLZ p.o.); €20,297 (RIS p.o.); €19,536 (ZP p.o.); €30,602 (OLZ-LAI); €24,184 (klasyczne leki p.o.); €17,907 (atypowe leki p.o.)</p> <p>Efekt: 3,94 QALY, 1,34 nawrotów (PP-LAI); 3,81 QALY, 3,60 nawrotów (QP p.o.); 3,86 QALY, 1,38 nawrotów (RIS-LAI); 3,77 QALY, 2,04 nawrotów (OLZ p.o.); 3,66 QALY, 2,83 nawrotów (RIS p.o.); 3,48 QALY, 2,51 nawrotów (ZP p.o.); 3,78 QALY, 1,77 nawrotów (OLZ-LAI); 3,66 QALY, 3,60 nawrotów (klasyczne leki p.o.); 3,75 QALY, 2,30 nawrotów (atypowe leki p.o.)</p>

* PP – palmitynian paliperidonu, RIS – rysperydon, OLZ – olanzapina, PALI – paliperidon, ARI – aripiprazol, HAL – haloperydol, CLOZ – klozapina, QP – kwetiapina, ZP - zuklopentisol; LAI – preparaty w postaci iniekcji domięśniowej; p.o. – preparaty w postaci doustnej

Spośród zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla paliperydonu LAI, 13 (36%) badań było dostępnych w formie pełnotekstowej, a 23 (64%) jedynie w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego. Około 70% analiz dotyczyło warunków europejskich, z czego jedno ze zidentyfikowanych badań przeprowadzono dla warunków polskich (*Hemels 2013*). W zdecydowanej większości badań (>80%), komparatorem dla PP-LAI był przynajmniej jeden atypowy lek w postaci iniekcji domięśniowej – najczęściej RIS-LAI (N=24 badania; 67%) oraz OLZ-LAI (N=17; 47%). Porównanie z najnowszym lekiem z tej grupy – arypiprazolem LAI przeprowadzono w czterech analizach kosztów-użyteczności. Technikę kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności zastosowano w 86% badań, a analizę minimalizacji kosztów (w każdym przypadku dla porównania z RIS-LAI) – w trzech badaniach. W odnalezionych analizach dominował horyzont jednoroczny; analizę minimalizacji kosztów przeprowadzano najczęściej w okresie jednego i/lub dwóch lat. Wnioski wyływające z przeważającej większości opisanych publikacji wskazują, że stosowanie PP-LAI w leczeniu chorych ze schizofrenią jest strategią generującą mniejsze koszty oraz lepsze efekty – strategią dominującą, zarówno w perspektywie krótkoterminowej (analizy z 1-rocznym horyzontem), jak i dłuższej (5, 10 czy 55-letni horyzont analiz). Kosztową efektywność PP-LAI względem RIS-LAI i OLZ-LAI wykazano w ok. 90% badań z udziałem ww. komparatorów, choć należy mieć na uwadze, że wiele analiz opierało się na wspólnym modelu, skonstruowanym pierwotnie dla warunków szwedzkich i adaptowanym do lokalnych warunków. Wnioski z porównania PP-LAI z arypiprazolem w formie domięśniowej iniekcji nie są jednoznaczne – kosztową efektywność każdego z leków wykazano w dwóch z 4 analiz porównawczych.

Zestawienie zbiorcze badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zbiorcza charakterystyka opublikowanych badań ekonomicznych dla PP-LAI.

Charakterystyka badania	Liczb	
	n	%
	Wszystkie badania (N=36)	
Forma publikacji	pełny tekst	13 / 36%
	wyłącznie abstrakt/poster	23 / 64%
	Wszystkie badania (N=36)	
Region geograficzny	Europa (w tym Polska)	25 (1) / 69% (3%)
	Ameryka Północna / Środkowa	7 / 19%
	Ameryka Południowa	3 / 8%
	Azja	1 / 3%
	Wszystkie badania (N=36)	
Typ analizy	CEA (w tym CUA)	31 / 86%
	CUA	27 / 75%
	CMA	3 / 8%
	CA	2 / 6%

Charakterystyka badania	Liczba		
Komparator dla PP-LAI	Wszystkie badania (N=36)		
		n	%
	RIS-LAI	24	67%
	OLZ-LAI	17	47%
	ARI-LAI	4	11%
	klasyczne LAI	4	11%
	wyłącznie leki doustne	7	19%
	Badania CUA/CEA (N=31)		
		n	%
	RIS-LAI	20	65%
	OLZ-LAI	17	55%
	ARI-LAI	4	13%
	klasyczne LAI	4	13%
	wyłącznie leki doustne	6	19%
	Badania CMA (N=3)		
	n	%	
RIS-LAI	3	100%	
inne	0	0%	
Horyzont analizy	Wszystkie badania (N=36)		
		n	%
	1 rok	21	58%
	>1-2 lata	3	8%
	5 lat	7	19%
	10 lat	5	14%
	dożywotni	1	3%
	Badania CUA/CEA (N=31)		
		n	%
	1 rok	17	55%
	>1-2 lata	1	3%
	5 lat	7	23%
	10 lat	5	16%
	dożywotni	1	3%
	Badania CMA (N=3)		
	n	%	
1 rok	2	67%	
2 lata	2	67%	
Wyniki opłacalności PP-LAI względem RIS-LAI	Badania CUA/CEA (N=20)		
		n	%
	PP-LAI - kosztowo-efektywny (w tym: dominujący)	18 (15)	90% (75%)
	PP-LAI - nieopłacalny	1	5%
	brak danych	1	5%
	Badania CMA (N=3)		
	n	%	
PP-LAI - kosztowo-efektywny (w tym: dominujący)	3	100%	
PP-LAI - nieopłacalny	0	0%	
Wyniki opłacalności PP-LAI względem OLZ-LAI	Badania CUA/CEA (N=17)		
		n	%
	PP-LAI - kosztowo-efektywny (w tym: dominujący)	15 (14)	88% (82%)
	PP-LAI - nieopłacalny	1	6%
	brak danych	1	6%
Wyniki opłacalności PP-LAI względem ARI-LAI	Badania CUA/CEA (N=4)		
		n	%
	PP-LAI - kosztowo-efektywny (w tym: dominujący)	2 (2)	50% (50%)
PP-LAI - nieopłacalny	2	50%	

1.6 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012; Art. 5, ust. 2-4), w ramach analizy podstawowej wykonanej techniką minimalizacji kosztów przedstawiono:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (Xeplion®) i technologii opcjonalnych (Rispolept Consta®) w populacji wskazanej we wniosku;
- oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (Xeplion®) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (Rispolept Consta®);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeplion®, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (Xeplion®) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (Rispolept Consta®) jest równa zero;
- zestawienie tabelaryczne wartości i założeń, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu Xeplion® nad rysperydonem w postaci iniekcji domięśniowej (dostępne dowody z badań RCT wskazują na jednakową efektywność kliniczną PP-LAI i RIS-LAI; *Xeplion AK 2015*), tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (PP-LAI), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (RIS-LAI), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR dla strategii PP-LAI nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii RIS-LAI.

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

z podziałem na analizę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xeplion®.

1.6.1 Analiza minimalizacji kosztów

1.6.1.1

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów rocznej terapii podtrzymującej z zastosowaniem leków Xeplion® i Risperlept Consta® oraz różnicy pomiędzy kosztami porównywanych interwencji,

Tabela 21. Wyniki CMA – analiza podstawowa,

Strategia leczenia	Koszt całkowity [zł]	Składowa kosztu całkowitego	
		Koszt leków [zł]	Koszt podania leków [zł]
Perspektywa płatnika publicznego			
Paliperydon LAI			
Rysperydon LAI			
Różnica PP-LAI vs RIS-LAI			
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy			
Paliperydon LAI			
Rysperydon LAI			
Różnica PP-LAI vs RIS-LAI			

Wyniki CMA z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono dodatkowo na poniższym wykresie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED], średni roczny koszt terapii podtrzymującej paliperydonem (Xeplion®) i rysperydonem (Rispolept Consta®), z uwzględnieniem przewidywanej struktury stosowania poszczególnych dawek podtrzymujących w Polsce, wynosi odpowiednio [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Oszczędności w ramieniu PP-LAI wynikają [REDACTED]

[REDACTED]

Oszczędności uzyskane z perspektywy wspólnej wynoszą średnio [REDACTED] w horyzoncie rocznym i są nieco wyższe niż z perspektywy wyłącznie NFZ, co wynika z niższego poziomu współpłacenia świadczeniobiorców za Xeplion®.

1.6.1.2 [REDACTED]

1.6.1.2.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów rocznej terapii podtrzymującej z zastosowaniem leków Xeplion® i Rispolept Consta® oraz różnicy pomiędzy kosztami porównywanych interwencji, [REDACTED]

Tabela 22. Wyniki CMA – analiza podstawowa, [REDACTED].

Strategia leczenia	Koszt całkowity [zł]	Składowa kosztu całkowitego	
		Koszt leków [zł]	Koszt podania leków [zł]
Perspektywa płatnika publicznego			
Paliperydon LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Strategia leczenia	Koszt całkowity [zł]	Składowa kosztu całkowitego	
		Koszt leków [zł]	Koszt podania leków [zł]
Rysperydon LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica PP-LAI vs RIS-LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy			
Paliperydon LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rysperydon LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica PP-LAI vs RIS-LAI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki CMA z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono dodatkowo na poniższym wykresie.



1.6.2 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we

wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Xeplion®, przy której różnica pomiędzy kosztami porównywanych interwencji wynosi zero, po zaokrągleniu do 1 zł (Art. 5 ust. 4. rozporządzenia). Wyniki dla poszczególnych wariantów analizy podstawowej zestawiono w poniższej tabeli.

[Redacted content]

Tabela 23. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Xeplion®.

Wariant	Xeplion® 50 mg	Xeplion® 75 mg	Xeplion® 100 mg	Xeplion® 150 mg
Perspektywa płatnika publicznego				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

1.6.3 Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych

Zestawienie kosztów w podziale na składowe koszty całkowitego dla porównywanych strategii leczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa).

Składowa kosztu	PP-LAI	RIS-LAI
Zestawienie kosztów – perspektywa płatnika publicznego		
Koszt LAI	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania LAI	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	[redacted]
Zestawienie kosztów – perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy		
Koszt LAI	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania LAI	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	[redacted]

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej (paliperydon LAI) i technologii opcjonalnej (rysperydon LAI), w oparciu o wyniki randomizowanych badań włączonych do analizy efektywności klinicznej produktu Xeplion®, porównujących *head-to-head* paliperydon i rysperydon w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu (*Fleischhacker 2012, Pandina 2011, Li 2011*). Szczegółowy opis metodyki badań RCT znajduje się w analizie efektywności klinicznej (*Xeplion AK 2015*).

Tabela 25. Zestawienie wyników zdrowotnych technologii porównywanych w analizie minimalizacji kosztów.

Parametr skuteczności klinicznej	Paliperydon LAI	Rysperydon LAI	Różnice między grupami
Zmiana całkowitego wyniku skali PANSS	-11,6 (<i>Fleischhacker 2012</i>), -18,6 (<i>Pandina 2011</i>), -23,6 (<i>Li 2011</i>)	-14,4 (<i>Fleischhacker 2012</i>), -17,9 (<i>Pandina 2011</i>), -26,9 (<i>Li 2011</i>)	WMD = 0,91 (95% CI: -0,56; 2,38), p = 0,23; NS (metaanaliza 3 badań)
Zmiana wyniku skali PSP	3,7 (<i>Fleischhacker 2012</i>), 8,5 (<i>Pandina 2011</i>), 16,8 (<i>Li 2011</i>)	5,2 (<i>Fleischhacker 2012</i>), 8,8 (<i>Pandina 2011</i>), 18,6 (<i>Li 2011</i>)	WMD = -0,61 (95% CI: -1,72; 0,50), p = 0,28; NS (metaanaliza 3 badań)
Odsetek chorych z poprawą wyniku skali PSP	43%	46%	RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11); NS (badanie <i>Fleischhacker 2012</i>)
Zmiana wyniku skali CGI-S	-0,4 (<i>Fleischhacker 2012</i>), -0,9 (<i>Pandina 2011</i>), -1,5 (<i>Li 2011</i>)	-0,6 (<i>Fleischhacker 2012</i>), -0,9 (<i>Pandina 2011</i>), -1,7 (<i>Li 2011</i>)	WMD = 0,07 (95% CI: -0,02; 0,16), p = 0,13; NS (metaanaliza 3 badań)

Parametr skuteczności klinicznej	Paliperidon LAI	Rysperydon LAI	Różnice między grupami
Zmiana wyniku skali SDS (z ang. <i>Schedule for Deficit Syndrome</i>)	-1,9 (SD 3,03)	-1,8 (SD 2,91)	MD = 0,0 (95% CI: -0,38; 0,36); NS (badanie <i>Pandina 2011</i>)
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie ($\geq 30\%$ redukcja całkowitego wyniku skali PANSS względem wartości wyjściowej)	44% (<i>Fleischhacker 2012</i>), 53% (<i>Pandina 2011</i>), 71% (<i>Li 2011</i>)	54% (<i>Fleischhacker 2012</i>), 48,5% (<i>Pandina 2011</i>), 78% (<i>Li 2011</i>)	RB = 0,93 (95% CI: 0,78; 1,10), p = 0,40; NS (metaanaliza 3 badań)

NS – brak istotnych statystycznie różnic

Przedstawione wyniki zdrowotne potwierdzają zasadność przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (brak istotnych statystycznie różnic między wnioskowaną interwencją a komparatorem).

Dodatkowo, na potrzeby analizy ekonomicznej wynikającej z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (zob. Rozdział 1.6.4), przeprowadzono oszacowanie liczby lat życia skorygowanej o jakość w horyzoncie jednorocznym. W oparciu o wykonany przegląd użyteczności stanów zdrowia w schizofrenii oraz oszacowane roczne prawdopodobieństwo i czas trwania nawrotu, średnią liczbę QALY dla strategii LAI obliczono jako średnią z użyteczności w stabilnej schizofrenii oraz w okresie nawrotu, ważoną proporcją dni przebywania w poszczególnych stanach. Zgodnie z założeniem jednakowej efektywności klinicznej PP-LAI i RS-LAI, oszacowanie należy traktować jako wspólne dla obu ocenianych strategii. Zestawienie wartości parametrów przyjętych w oszacowaniu QALY zamieszczono w tabeli.

Tabela 26. Parametry wykorzystane do wyznaczenia średniej rocznej liczby lat życia skorygowanych o jakość dla terapii LAI.

Parametr	Wartość	Źródło danych
Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu / rok	24,9%	Na podst. badania <i>Hough 2010</i> , jedynej próby RCT dla PP-LAI, w której oceniano (jako pierwszorzędowy punkt końcowy) czas do wystąpienia nawrotu. W analizie końcowej, nawrót wystąpił u 17,6% (36 z 205) chorych leczonych PP-LAI w fazie podwójnie zaślepionej. Ze względu na brak danych dotyczących średniego okresu obserwacji w badaniu <i>Hough 2010</i> , osoboczas obserwacji obliczono przy założeniu: 1) mediany okresu obserwacji równej medianie czasu ekspozycji na PP-LAI w fazie <i>double-blind</i> (171 dni), co jest uzasadnione faktem, iż chorzy kontynuowali fazę z zaślepieniem do momentu wystąpienia nawrotu choroby, wycofania z badania lub zakończenia badania; 2) stałego w czasie prawdopodobieństwa zakończenia leczenia. Obliczony przy ww. założeniach średni osoboczas obserwacji pacjenta w fazie zaślepionej wynosi zatem $171/\ln(2) = 246,7$ dni. Ostatecznie, roczne ryzyko nawrotu obliczono jako: $1 - (1 - 17,6\%)^{(365,25/246,7)} = 24,9\%$.
Czas trwania nawrotu [dni]	66	Przyjęto na poziomie średniego czasu leczenia osób z rozpoznaniem schizofrenii w oddziałach psychiatrycznych w Polsce (<i>Biała Księga 2011</i>)

Parametr	Wartość	Źródło danych
Użyteczność w stabilnej schizofrenii	0,794	<i>Briggs 2008 (model regresji „unrestricted”; Table 4); badanie wybrane na podst. przeglądu użyteczności (zob. Rozdział 3.2)</i>
Utrata użyteczności z powodu nawrotu	-0,355	<i>Briggs 2008 (model regresji „unrestricted”; Table 4); badanie wybrane na podst. przeglądu użyteczności (zob. Rozdział 3.2)</i>

Na podstawie powyższych danych, średnia liczba dni w stanie nawrotu wynosi 16,4 dni/rok ($24,9\% \times 66$ dni), natomiast w stanie stabilnym – 348,8 dni (365,25-16,4). Liczba QALY uzyskiwanych w okresie rocznym, ważona liczbą dni spędzonych w poszczególnych stanach, wynosi $(348,8 \cdot 0,794 + 16,4 \cdot (0,794 - 0,355))/365,25 = 0,778$.

1.6.4 Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu Xeplion® nad rysperydonem w postaci iniekcji domięśniowej (dostępne dowody z badań RCT wskazują na jednakową efektywność kliniczną PP-LAI i RIS-LAI; *Xeplion AK 2015*), tj. zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (PP-LAI), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (RIS-LAI), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR dla strategii PP-LAI nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii RIS-LAI.

Koszty całkowite porównywanych strategii pochodzą z analizy minimalizacji kosztów (Rozdział 1.6.1, zob. także Rozdział 1.6.3). Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość przedstawiono w Rozdziale 1.6.3. Ponieważ analiza podstawowa opierała się na porównaniu kosztów leczenia podtrzymującego (bez uwzględniania ewentualnych nawrotów), wartości CUR obliczono dodatkowo dla lat życia skorygowanych o jakość w stanie stabilnej schizofrenii (0,794). Należy zaznaczyć, że wybór użyteczności nie wpływa na wysokość oszacowanych cen progowych.

Tabela 27. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Wariant analizy	Wartość CUR [zł/QALY] – Wariant 1 (oszacowanie QALY z uwzględnieniem nawrotów)		Wartość CUR [zł/QALY] – Wariant 2 (oszacowanie QALY w stanie stabilnym)		Cena progowa Xeplion® [zł]
	PP-LAI	RIS-LAI	PP-LAI	RIS-LAI	
██████████ PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ PPP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████ PPP+P	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████, PPP	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W konsekwencji jednakowego efektu zdrowotnego PP-LAI i RIS-LAI, ceny progowe produktu Xeplion® są identyczne jak obliczone dla podstawowej analizy minimalizacji kosztów (zob. Rozdział 1.6.2).

1.7 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem oceny wpływu zmiany założeń i parametrów modelu na wynik końcowy analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono w szczególności warianty omówione w Rozdziale 1.4.6.2.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-2 oraz ust. 3-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.7.1 Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 28. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Dawkowanie podtrzymujące LAI	<p>[Redacted]</p> <p>RIS-LAI: 25 mg/14 dni: 14,3% chorych 37,5 mg/14 dni: 31,1% chorych 50 mg/14 dni: 54,6% chorych</p>	<p>Porównanie niskich dawek równoważnych (PP-LAI 50 mg vs RIS-LAI 25 mg)</p> <p>Porównanie umiarkowanych dawek równoważnych (PP-LAI 75 mg vs RIS-LAI 37,5 mg)</p> <p>Porównanie wysokich dawek równoważnych (PP-LAI 100 mg vs RIS-LAI 50 mg)</p>	<p>W analizie podstawowym uwzględniono wszystkie możliwe dawki zgodnie z rzeczywistością (RIS-LAI) i przewidywaną (PP-LAI) częstością ich stosowania</p> <p>W wariantach AW oceniano wpływ zastępowania pojedynczych dawek równoważnych terapeutycznie na koszty leczenia.</p>
Warianty uwzględniające fazę inicjacji leczenia	<p>Nie uwzględniono dawek początkowych (porównano koszty dawek podtrzymujących)</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Zob. Rozdział 1.4.6.2.2</p>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Częstotliwość stosowania PP-LAI	Raz w miesiącu (zgodnie z ChPL)	Co 28 dni	W badaniach RCT (PP-LAI vs RIS-LAI), Xeplion® podawano w odstępach co 28 dni
Poziom odpłatności leków	Xeplion®: bezpłatnie; Risperlept Consta®: ryczałt	Xeplion®: bezpłatnie; Risperlept Consta®: bezpłatnie Xeplion®: ryczałt; Risperlept Consta®: ryczałt	Rozważanie przedstawionych wariantów wynika z zasadności ujednolicenia poziomów odpłatności dla wszystkich leków stosowanych we wskazaniu schizofrenii; Ponieważ poziom odpłatności nie wpływa na cenę detaliczną, wariantów odpłatności nie rozważano z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)
Koszt podania leku	49,98 zł / podanie	24,99 zł / podanie	Założenie alternatywnego świadczenia w celu podania leków depot: porada kontrolna z zakresu świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych, wycena 3 pkt., średnia cena punktu 8,33 zł (NFZ 78/2014)

[Redacted text]

1.7.2 Wyniki analizy wrażliwości

1.7.2.1.1 [Redacted text]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie [Redacted text] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

[Redacted text]

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

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

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w kolejnej tabeli.

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

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

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w kolejnej tabeli.

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

Zmiana wniosku z analizy podstawowej nastąpiła w jednym wariancie z uwzględnieniem kosztów inicjacji leczenia, przy założeniu 100% inicjacji LAI w szpitalu i krótszej hospitalizacji dla PP-LAI

[REDACTED]

1.8 Dyskusja

Niniejszą analizę wykonano celem oceny zasadności ekonomicznej stosowania paliperydonu w postaci iniekcji domięśniowych (produkt leczniczy Xeplion®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia rysperydonem lub paliperydonem, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego. Analizę wykonano w związku z wnioskiem o umieszczenie produktów leczniczych Xeplion® w dawkach 50, 75, 100 i 150 mg w Wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w wymienionym wskazaniu. Komparator dla paliperydonu w analizie stanowił rysperydon w postaci iniekcji domięśniowej, dostępny w Polsce pod nazwą handlową Rispolept Consta® i refundowany ze środków publicznych za odpłatnością ryczałtową w populacji niewspółpracujących chorych ze schizofrenią. Drugi z refundowanych w Polsce leków atypowych w postaci domięśniowej – ZypAdhera® (olanzapina) został wykluczony jako komparator dla paliperydonu na etapie analizy problemu decyzyjnego (*Xeplion APD 2015*). Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że zastosowanie paliperydonu w postaci długo działającej iniekcji domięśniowej w leczeniu niewspółpracujących pacjentów jest mniej kosztowne w stosunku do Rispoleptu Consta®, [REDACTED], a redukcja wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leku generuje dodatkowo oszczędności kosztów rzędu ok. 700 zł/rok. Dodatkowo dostarczając pacjentom opcję terapeutyczną w leczeniu schizofrenii, której przewagi w użyciu mogą przekładać się na większą efektywność terapii, a co za tym idzie dalszą redukcję kosztów jak wykazano w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.

Analiza wrażliwości nie zmieniała w istotny sposób wyników i w żadnym przypadku nie wpłynęła na zmianę głównych wniosków – w każdym wariantcie analizy [REDACTED] uzyskiwano oszczędności w ramieniu paliperydonu, [REDACTED]. Warianty różnych kombinacji poziomów refundacji paliperydonu i rysperydonu rozważano z uwagi na fakt, że zgodnie z Ustawą refundacyjną Rispolept Consta® został zakwalifikowany – poprzez przeniesienie poziomu refundacji obowiązującego w okresie sprzed wprowadzenia Ustawy – do odpłatności ryczałtowej, podczas gdy nowo wprowadzane leki przeciwpsychotyczne będą wydawane bezpłatnie do wysokości limitu. Wydaje się, że zasadne będzie ujednoczenie poziomów refundacji dla wszystkich leków stosowanych w leczeniu schizofrenii. Wpływ na wyniki założenia różnych poziomów refundacji

był jednak bardzo niewielki, gdyż w praktyce kwota refundacji dla obu rozważanych poziomów (ryczałtowej i bezpłatnie) różni się o wartość ryczałtu.

Analizę podstawową przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów, z uwzględnieniem rocznych kosztów terapii podtrzymującej. Pominięcie kosztów dawek inicjujących jest konsekwencją założenia analizy podstawowej, że u wszystkich pacjentów terapia będzie inicjowana w szpitalu, zatem koszty te będą rozliczane poza wykazem leków dostępnych w aptekach otwartych. Założenie inicjacji leczenia preparatem Xeplion® wyłącznie w warunkach szpitalnych jest poparte opinią większości ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety. Należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie kosztów dawek początkowych w ramach wariantów AW nie wpływało na zmianę wniosku o opłacalności PP-LAI

Wybór techniki minimalizacji kosztów oparto na wynikach analizy klinicznej (*Xeplion AK 2015*), w której wykazano brak różnic w efektywności klinicznej paliperydonu i rysperydonu w postaciach długo działającej iniekcji domięśniowej (LAI). Alternatywnym podejściem analitycznym byłoby przeprowadzenie analizy kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności. W wykonanym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych dla rozważanej interwencji, oceny typu koszty-efektywność lub koszty/użyteczność stanowiły większość odnalezionych badań – technikę minimalizacji kosztów zastosowano jedynie w 3 doniesieniach spośród 35 zidentyfikowanych publikacji. W zdecydowanej większości odnalezionych badań (w tym także w publikowanej analizie dla warunków polskich; *Hemels 2013*), Xeplion® stanowił terapię dominującą w stosunku do rysperydonu LAI i/lub olanzapiny LAI, przy czym analizy te opierały się w większości na wspólnym modelu farmakoekonomicznym adaptowanym do różnych krajów. Porównanie wyników niniejszej analizy z innymi analizami minimalizacji kosztów paliperydonu z rysperydonem w postaci LAI nie jest możliwe ze względu na różne relacje cenowe między lekami w poszczególnych krajach i brak opisu szczegółowych założeń w ww. doniesieniach. Podsumowując, w oparciu o wyniki odnalezionych badań ekonomicznych wydaje się, że w przypadku przeprowadzenia pełnej analizy typu kosztów-użyteczności prawdopodobne byłoby uzyskanie wyniku wskazującego na kosztową efektywność leku Xeplion® również w warunkach polskich.

1.9 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- Pominięto koszty związane z leczeniem działań niepożądanych oraz nawrotów. Ze względu na jednakową efektywność kliniczną porównywanych strategii, składowe te nie stanowią jednak kosztów różniących tj. nie wpływają na wyniki inkrementalne analizy.
- W analizie przyjęto pewne upraszczające założenia, m.in. nie uwzględniano ewentualnych różnic w poziomie *adherence* oraz możliwości zmiany terapii.

1.10 Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Xeplion® w leczeniu niewspółpracujących pacjentów ze schizofrenią jest opłacalną opcją terapeutyczną w stosunku do leczenia refundowanym rysperydonem w postaci u przedłużonym uwalnianiu (Rispolept Consta®), [REDACTED]. Podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Xeplion®, pozwoli na wprowadzenie korzystnej dla pacjenta o udowodnionej skuteczności klinicznej, opcji terapeutycznej (redukcja liczby wstrzyknień, brak konieczności suplementacji doustnej, krótki czas do uzyskania efektu, brak konieczności dodatkowej obserwacji chorego tuż po podaniu leku oraz lepszy wpływ na zdolności poznawcze kluczowe w leczeniu schizofrenii).

2. Piśmiennictwo

- Achilla 2013** Achilla E, McCrone P. The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: A systematic review of economic evaluations *Applied Health Economics and Health Policy* (2013) 11:2 (95-106).
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM-OT-0252** Rispolept Consta® (risperidonum) w leczeniu schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0252. Warszawa, wrzesień 2011
- Ascher-Svanum 2012** Ascher-Svanum, Haya, Conley, Robert R, Culler, Steven D, Furiak, Nicolas M, Klein, Timothy M, Lawson, Anthony H, Smolen, Lee J, Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States., *Journal of Medical Economics* Vol. 15, No. 3, 2012, 531–547
- Berntsson 2012** Berntsson A, Einarsson TR, Eriksson L, Hemels MEH, Jensen R, Pudas H. Pharmacoeconomics of depot antipsychotics. *Acta Neuropsychiatrica* 2012;24 (SUPPL. 1):26-7.
- Biała Księga 2011** 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. Dostępne online pod adresem: http://www.prawapacjenta.eu/var/media/File/Zdrowie_psychiczne_Biala_Ksiega_2011_r.ok.pdf. Data ostatniego dostępu: 5 maja 2015 r.
- Briggs 2008** Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D, Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:105
- Casallas 2013** Casallas C, Ariza J.G. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable, quetiapine and olanzapine for the treatment of patients with schizophrenia in Colombia. *Value in Health* (2013) 16:7 (A695)..
- ChPL Rispolept Consta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Rispolept Consta® z dnia 17 lutego 2014 r..
- ChPL Xeplion** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeplion® z dnia 23.03.2015 r.
- Citrome 2014** Citrome L, Kamat S.A, Sapin C, Baker R.A, Eramo A, Ortendahl J, Gutierrez B, Hansen K, Bentley T.G.K. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *Journal of Medical Economics* (2014) 17:8 (567-576).
- Davies 2008** 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):3275-3285
- Doutriaux 2014** Doutriaux A, Cognet M, Druais S, Lancnullon C, Samalin L, Levy P, Godet A, Guillon P. Cost-effectiveness of paliperidone palmitate versus other antipsychotics for the treatment of schizophrenia in France. *Value in Health* (2014) 17:7 (A459-A460).
- Dragosits 2012** Dragosits A, Said M, Walter E. Cost-minimization-analysis of paliperidon palmitate in the treatment of schizophrenia in Austria. *Value in Health* 2012; 15(7):A339.

- Edwards 2012** Edwards NC, Muser E, Doshi D, Fastenau J. The threshold rate of oral atypical antipsychotic adherence at which paliperidone palmitate is cost saving. *J Med Econ* 2012;15(4):623-34.
- Einarson 2011** Einarson TR, Vicente C, Zilbershtein R, Piwko C. A cost-effectiveness analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate in the treatment of schizophrenia in Norway. *Value Health* 2011;14(7):A292-3.
- Einarson 2012** Einarson TR, Geitona M, Chaidemenos A, Karpouza V, Mougiakos T, Paterakis P, Ploumpidis D, Potamitis-Komis D, Zilbershtein R, Vicente C, Piwko C, Kakkavas P, Paparouni K, Jensen RCD, Hemels MEH. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for treating schizophrenia in Greece. *Ann Gen Psychiatry* 2012;11(1):18.
- Einarson 2012a** Einarson TR, Pudas H, Zilbershtein R, Jensen R, Nielsen AT, Piwko C, Hemels M, Vincente C. A cost-effectiveness analysis of the long-acting antipsychotic drugs paliperidone palmitate, olanzapine pamoate and risperidone in the treatment of schizophrenia in finland. *Value in Health* 2012; 15(7):A337-A338.
- Einarson 2013** Einarson T.R. Pudas H. Zilbershtein R. Jensen R. Vicente C. Piwko C. Hemels M.E.H. Cost-effectiveness analysis of atypical long-acting antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Finland. *Journal of Medical Economics* (2013) 16:9 (1096-1105).
- Einarson 2013a** Einarson T.R. Zilbershtein R. Skoupa J. Vesela S. Garg M. Hemels M.E.H. Economic and clinical comparison of atypical depot antipsychotic drugs for treatment of chronic schizophrenia in the Czech Republic. *Journal of Medical Economics* (2013) 16:9 (1089-1095).
- Einarson 2013b** Einarson T.R. Vicente C. Zilbershtein R. Piwko C. Bo C.N. Pudas H. Hemels M.E.H. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate for chronic schizophrenia in Norway. *Acta Neuropsychiatrica* (2013) 25:2 (85-94).
- Einarson 2014** Einarson T.R. Vicente C. Zilbershtein R. Piwko C. Bo C.N. Pudas H. Jensen R. Hemels M.E.H. Pharmacoeconomics of depot antipsychotics for treating chronic schizophrenia in Sweden. *Nordic Journal of Psychiatry* (2014) 68:6 (416-427).
- Einarson 2014a** Einarson T.R. Letchumanan M. Pudas H. Van Impe K. Paliperidone versus atypical long-acting antipsychotics for relapsed chronic schizophrenia: An economic analysis. *Value in Health* (2014) 17:7 (A458).
- Fleischhacker 2012** Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D, Remmerie B, Eerdeken M. A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15 (1): 107-118.
- Furiak 2009** Furiak, Nicolas M, Ascher-Svanum, Haya, Conley, Robert R, Culler, Steven D, Klein, Robert W, Lawson, Anthony H, Smolen, Lee J, Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States., *Cost Eff Resour Alloc.* 2009 Apr 7;7:4.
- Furiak 2011** Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Montgomery W, Conley RR. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):713-730.
- García-Ruiz 2012** Garcia-Ruiz, Antonio J, Alcalde, Javier, Casado, Miguel A, Montesinos, Ana C, Oyaguez, Itziar, Perez-Costillas, Lucia, Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses., *Health Econ Rev.* 2012 Apr 10;2(1):8.
- Graham 2012** Graham CN, Mauskopf 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
- Hemels 2013** Hemels M. Einarson T.R. Zilbershtein R. Schubert A. Skrzekowska-Baran I. Van Impe K. Cost-effectiveness of injectable atypical long-acting antipsychotics for chronic schizophrenia in Poland. Value in Health (2013) 16:7 (A548).
- Herings 2003** Herings RMC, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2003; 12: 423-424.
- Hough 2010** 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 (2-3):107-117.
- IZWOZ 2015** Drapała A, Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Sielicki P, Wrona W, Zalewska H. Schizofrenia - Analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego - Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2015
http://instytuty.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/iooz/Publikacje/Raport_Schizofrenia_13_04.pdf
- Jukic 2012** Jukic V, Jakovljevic M, Filipcic I, Herceg M, Silic A, Tomljanovic T, Jensen R. Cost-utility analysis of depot atypical antipsychotics for chronic schizophrenia in Croatia. Value in Health 2012; 15(7):A337.
- Jukic 2013** Jukic V. Jakovljevic M. Filipcic I. Herceg M. Silic A. Tomljanovic T. Zilbershtein R. Jensen R.C.D. Hemels M.E.H. Einarson T.R. Cost-utility analysis of depot atypical antipsychotics for chronic schizophrenia in Croatia. Value in Health Regional Issues (2013) 2:2 (181-188).
- Kim 2011** Kim BRM, Lee TJ, Woo JM, Park JI, Kwon JS. Cost-utility analysis of paliperidone palmitate long acting injection(PLAI) versus oral atypical antipsychotics in nonadherent schizophrenia patients. Value Health 2011;14(7):A294.
- Knapp 2002** Knapp M, Chisholm D, Leese M, Amaddeo F, Tansella M, Schene A, Thornicroft G, Vazquez-Barquero J-L, Knudsen H-C, Becker T, and the EPSILON Study Group. Comparing patterns and costs of schizophrenia care in five European countries: the EPSILON study. Acta Psychiatr Scand 2002; 105: 42-54.
- Kolek 2014** Kolek M. Duba J. Vesela S. Pasztor B. Doleckova J. Cost-utility analysis of long-acting paliperidone in comparison with oral risperidone, oral paliperidone and long-acting risperidone in the maintenance treatment of schizophrenia in The Czech Republic. Value in Health (2014) 17:7 (A459).
- Komunikat DGL 26/03/2015** Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od stycznia do grudnia 2014 r.
http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/6644/1/refundacja_s ty_gru_2014.xls
- Lafeuille 2015** Lafeuille MH, Grittner AM, Fortier J, Muser E, Fasteneau J, Duh MS, Lefebvre P. Comparison of rehospitalization rates and associated costs among patients with schizophrenia receiving paliperidone palmitate or oral antipsychotics. Am J Health Syst Pharm. 2015 Mar 1;72(5):378-89.

- Lee 2013** Lee J, Jiang Y, Gauthier A, Curtis S, Musingarimi P, Price M. Cost effectiveness of paliperidone palmitate in national health service (NHS) wales: A cost utility analysis based on the national institute for health and care excellence (NICE) core model for the management of schizophrenia. *Value in Health* (2013) 16:7 (A549).
- Lenert 2004** 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; 71(1):155-165
- Li 2011** Li H, Rui Q, Ning X, Xu H, Gu N. A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35 (4):1002-1008.
- Mahmoud 2004** Mahmoud RA, Engelhardt LM, Janagap CC, Oster G, Ollendorf D. Risperidone versus conventional antipsychotics for schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Drug Invest*, 2004;24(5):275-286.
- McIntyre 2010** McIntyre, Roger S, Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: a cost-effectiveness analysis., *J Eval Clin Pract*. 2010 Aug;16(4):744-55.
- Meder 2008** Meder J, Tyszkowski M, Jarema M, Araszkiwicz A, Szafranski T. Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej *Psychiatria Polska* 2008,XLII,(6), s. 859–873.
- Mehnert 2012** Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, Martin M, McGuire A. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ* 2012;15(5):844-61.
- Muser 2015** Muser E, Kozma CM, Benson CJ, Mao L, Starr HL, Alphs L, Fastenau J. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia and a history of criminal justice involvement. *J Med Econ*. 2015 May 6:1-9.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/04/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
- NFZ 78/2014** Zarządzenie Nr 78/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień.
- Nishikawa 2014** Nishikawa A.M, Clark O.A.C, Pititto L. Cost-effectiveness of paliperidone palmitate versus olanzapine, quetiapine and ziprasidone for the treatment of patients with schizophrenia under the Brazilian private health care system perspective. *Value in Health* (2014) 17:3 (A217).
- Obando 2013** Obando C.A, Gonzalez L, Muschett D. The cost-effectiveness and cost-utility of paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia in Guatemala. *Value in Health* (2013) 16:7 (A695).

- Omelyanovsky 2012** Omelyanovsky V, Avxentyeva M, Ivakhnenko O, Khailov P, Tsfasman FM, Krysanov I, Zorin N. Cost of long-acting risperidone injection versus long-acting paliperidone palmitate in patients with schizophrenia in Russia. *Value in Health* 2012; 15(7):A338.
- Pandina 2011** Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35 (1):218-226.
- Pititto 2014** Pititto L, Guarniero F, Antonio M. Treatment cost comparison: Paliperidone palmitate versus risperidone long acting in Brazil. *Value in Health* (2014) 17:7 (A456).
- Pudas 2011** Pudas H., Hemels M., Mehnert A., Druais S., Martin M. The cost-effectiveness of paliperidone palmitate compared to olanzapine pamoate in the treatment of schizophrenia in Sweden. *Value Health* 2011;14(7):A560-1.
- Pudas 2014** Pudas H, Jensen R, Letchumanan M, Vicente C, Einarson T.R. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate for chronic relapsing schizophrenia in Finland. *Value in Health* (2014) 17:3 (A216).
- Quintero 2012** Quintero J, Gonzalez B, Garcia I. Cost minimization analysis comparing paliperidone palmitate with risperidone long-acting injectable in Spain. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2012) 15 SUPPL. 1 (50).
- Reaney 2006** Reaney MD, Lees M, Wild D, et al. Using direct utility elicitation to assess the impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse effects on quality of life: A patient study. *J Psychopharmacology*, 2006;20(5)Suppl TA17
- Revicki 1996** Revicki, D. A., Shakespeare, A. & Kind, P. (1996) Preferences for schizophrenia-related health states: a comparison of patients, caregivers and psychiatrists. *International Clinical Psychopharmacology*, 11 (2), 101–108
- Reyes-Lopez 2011** Reyes-Lopez A, Querol J. Cost-effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in México. *Value Health* 2011;14(7):A561.
- RK/S 58/18/2010** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/18/2010 z dnia 6 września 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (ZypAdhera®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego, jako świadczenia gwarantowanego.
- Sapin 2014** Sapin C, Tempest M.J, Gaughran F, Beillat M, Robinson P, Treur M. Aripiprazole once-monthly is a cost-effective therapeutic option in the maintenance treatment of schizophrenia: Results from a markov model. *Value in Health* (2014) 17:7 (A457-A458).
- Taylor 2012** Taylor M, Shenton R, Claxton L, González B, García I. Modelling the cost and effectiveness outcomes associated with different sequences for the treatment of chronic schizophrenia: An economic evaluation of paliperidone palmitate. *Value in Health* 2012; 15(7):A339.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696
- Valenstein 2002** Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bingham RC, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care*, 2002;40(8):630-639.

- Walter 2012** Walter E, Dragosits A, Said M. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus oral medication in the treatment of schizophrenia in Austria. *Value in Health* 2012; 15(7):A339-A340.
- Xeplion AK 2015** Kaczor M. i in. Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii. Analiza kliniczna. Kraków, 2015.
- Xeplion APD 2015** Kaczor M. i in. Xeplion® (palmitynian paliperydonu) w leczeniu schizofrenii. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2015.
- Zeidler 2014** Zeidler J. Mahlich J. Greiner W. Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Applied Health Economics and Health Policy* (2013) 11:5 (509-521).
- Zeidler 2014a** Zeidler J. Mahlich J.C. Greiner W. Heres S. Cost-effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Value in Health* (2013) 16:7 (A547).
- Zeidler 2014b** Zeidler J. Mahlich J. Greiner W. Heres S. Erratum: Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Applied Health Economics and Health Policy* (2013) 11:6 (689).

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Badanie ankietowe

3.1.1 Cel

[Redacted text block containing the objectives of the survey study]

3.1.2 Metodyka

[Redacted text block containing the methodology of the survey study]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
L	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		

3.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych opisujących użyteczności stanów zdrowia w przebiegu schizofrenii, w bazach informacji medycznych Cochrane Library, Pubmed oraz CEA Registry.

Przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznych dokonano 15 kwietnia 2015 roku.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: schizofrenia, stan stabilny (z ang. *stable*) lub remisji (z ang. *remission*) i nawrót choroby (z ang. *relapse*);
- Metodyka: badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru (wizualna skala analogowa, metoda handlowania czasem, metoda loterii, klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D, SF-6D, SF-36) lub na podstawie oszacowań ekspertów. Do przeglądu kwalifikowano badania publikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed i Cochrane Library zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz metody mierzenia użyteczności. Z kolei bazę CEA Registry przeszukano przy pomocy słowa kluczowego będącego jednostką chorobową. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	schizophrenia	114 019
2	remission OR relapse OR stabile	506 925
3	("quality of life" OR "hrqol" OR qaly OR "quality adjusted life year") AND (euroqol OR sf6d OR sf36 OR "standard gamble" OR "time trade off" OR eq5d) OR utilit*	144 891
4	#1 AND #2 AND #3	68

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
Data przeszukania bazy danych: 15 kwietnia 2015 rok		

Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (Cochrane Library).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	schizophrenia:ti,ab	7 553
2	remission:ti,ab	9 619
3	relapse:ti,ab	11 072
4	stabile:ti,ab	37
5	#2 OR #3 OR #4	18 832
6	utilit*:ti,ab	6 482
7	"quality of life":ti,ab	28 214
8	hrqol:ti,ab	1 406
9	qaly:ti,ab	3 604
10	"quality adjusted life year":ti,ab	466
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5	31 609
12	euroqol:ti,ab	756
13	sf-6d:ab,ti	104
14	sf-36:ti,ab	3 191
15	„standard gamble”:ti,ab	88
16	„time trade off”:ab,ti	95
17	eq-5d:ti,ab	884
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	4 472
19	#11 AND #18	3 130
20	#19 OR #6	9 250
21	#20 AND #5 AND #1	8
Data przeszukania bazy danych: 15 kwiecień 2015 rok		

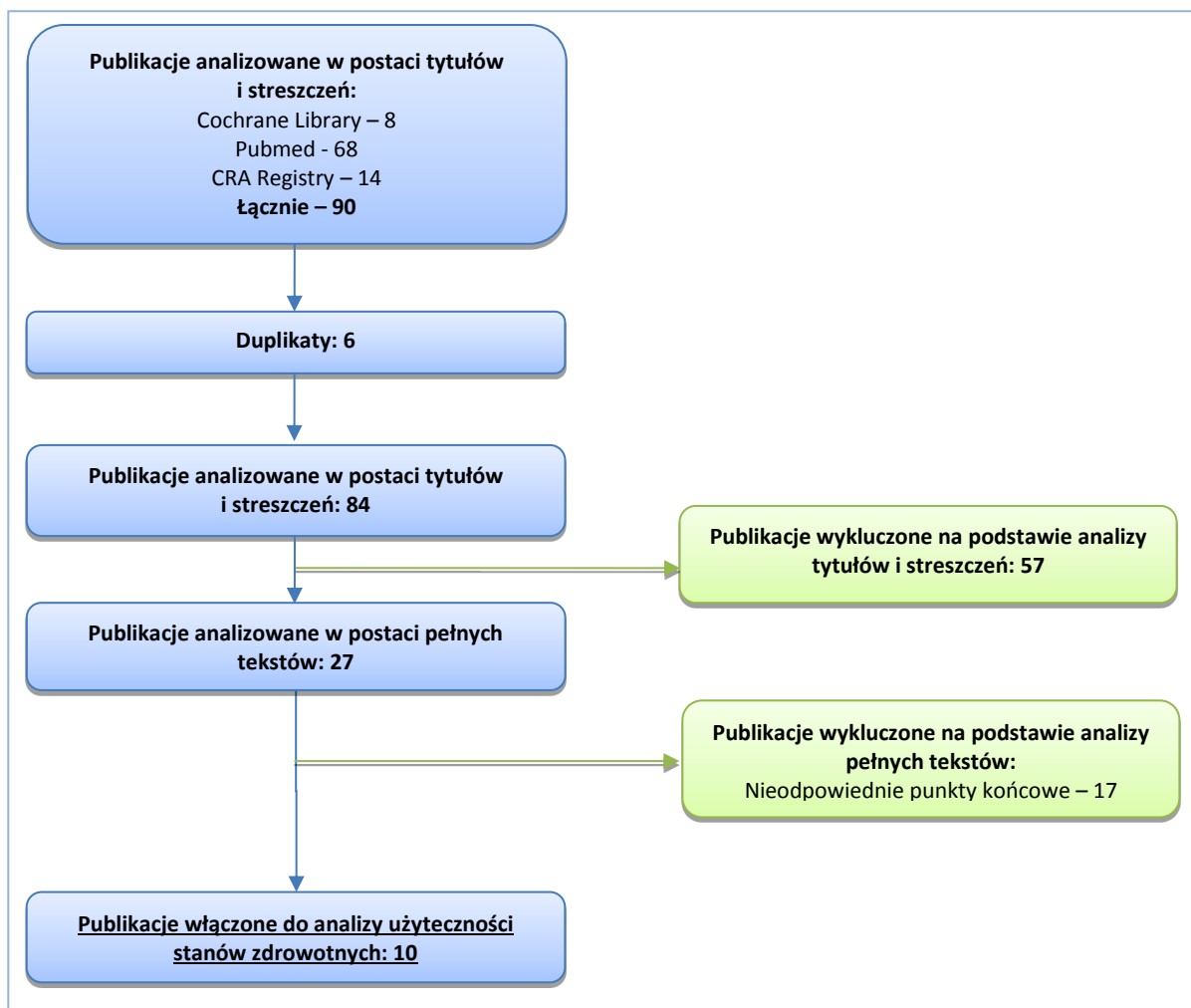
Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (CEA Registry).

Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
schizofrenia	14
Data przeszukania bazy danych: 15 kwiecień 2015 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **90 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 27 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **10 publikacji**.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań zawierających poszukiwane użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano publikacje w postaci pełnych tekstów prezentujące wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych ze schizofrenią.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności pochodzące z włączonych publikacji.

Tabela 50. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
<i>Briggs 2008</i>			
<p><u>Rodzaj badania:</u> Badanie jakości życia; <u>Populacja:</u> chorzy ze schizofrenią (n = 49) oraz zdrowi (n = 75); <u>Kraj:</u> Wielka Brytania (Yorkshire, Oxfordshire i London); <u>Metoda:</u> VAS, TTO (zdrowi), EQ-5D (chorzy);</p>	Stabilna schizofrenia	Zdrowi	0,865 (0,021)
		Chorzy	0,919 (0,023)
	Model regresji (wszystkie zmienne)	0,794 (0,062)	
		Model regresji (istotne zmienne)	0,856 (0,021)
	Nawrót	Zdrowi	0,479 (0,033)
		Chorzy	0,604 (0,042)
	Model regresji (wszystkie zmienne)	-0,355 (0,021) *	
		Model regresji (istotne zmienne)	-0,358 (0,025) *
	<i>Davies 2008</i>		
	<p><u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja:</u> schizofrenia; <u>Kraj:</u> Wielka Brytania; <u>Metoda:</u> użyteczności na podstawie <i>Reaney 2006</i>;</p>	Stabilna schizofrenia	0,856 (0,021)
Nawrót		-0,358 (0,025) *	
<i>Graham 2012</i>			
<p><u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja:</u> schizofrenia; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> użyteczności na podstawie <i>Lenert 2004</i>;</p>	Kontrolowane objawy choroby	0,880 (SE 0,088)	
	Niekontrolowane objawy (początkowy epizod, nawrót choroby, późniejsze epizody):		
	• hospitalizacja	0,570 (SE 0,057)	
	• leczenie niewymagające hospitalizacji	0,745 (SE 0,074)	
<i>Lenert 2004^A</i>			
<p><u>Rodzaj badania:</u> Badanie jakości życia; <u>Populacja:</u> dorośli wolontariusze (n = 620); <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> VAS, SG, badanie przeprowadzono drogą internetową;</p>	Schizofrenia: stan 1 (łagodna)	Niestandaryzowana	0,88
		standaryzowana wg populacji w UST	0,88
	Schizofrenia: stan 2	Niestandaryzowana	0,76

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
	(umiarkowana, typ II)	standaryzowana wg populacji w UST	0,75
		Niestandaryzowana	0,75
	Schizofrenia: stan 3 (umiarkowana typ II)	standaryzowana wg populacji w UST	0,74
		Niestandaryzowana	0,65
	Schizofrenia: stan 4 (ciężka typ I)	standaryzowana wg populacji w UST	0,63
		Niestandaryzowana	0,66
	Schizofrenia: stan 5 (ciężka typ II)	standaryzowana wg populacji w UST	0,65
		Niestandaryzowana	0,56
	Schizofrenia: stan 6 (ciężka typ III)	standaryzowana wg populacji w UST	0,53
		Niestandaryzowana	0,63
	Schizofrenia: stan 7 (ciężka typ IV)	standaryzowana wg populacji w UST	0,62
		Niestandaryzowana	0,43
	Schizofrenia: stan 8 (bardzo ciężka)	standaryzowana wg populacji w UST	0,42
<i>Ascher-Svanum 2012, Furiak 2009, Furiak 2011</i>			
		Całkowity <i>adherence</i>	0,88
	Stabilna schizofrenia	Częściowy <i>adherence</i>	0,75
		Brak <i>adherence</i>	0,75
		Całkowity <i>adherence</i>	0,74
	Nawrót choroby leczenie ambulatoryjne	Częściowy <i>adherence</i>	0,63
		Brak <i>adherence</i>	0,63
		Całkowity <i>adherence</i>	0,53
	Nawrót choroby hospitalizacja	Częściowy <i>adherence</i>	0,53
		Brak <i>adherence</i>	0,42
<i>García-Ruiz 2012</i>			
	Remisja		0,799
	Nawrót		0,670

Rodzaj badania: CEA;
Populacja: schizofrenia;
Kraj: Stany Zjednoczone;
Metoda: na podstawie *Lenert 2004* i opinii ekspertów;

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	
	<i>McIntyre 2010</i>	
<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja</u> schizofrenia; <u>Kraj:</u> Kanada; <u>Metoda:</u> na podstawie <i>Revicki 1996</i> ;	Remisja	0,75
	<i>Mehnert 2012</i>	
<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Stabilna schizofrenia	0,919
<u>Populacja</u> schizofrenia;	Nawrót niewymagający hospitalizacji	0,762
<u>Kraj:</u> Szwecja; <u>Metoda:</u> na podstawie <i>Briggs 2008</i> ;	Nawrót wymagający hospitalizacji	0,604

* utrata użyteczności względem wartości wyjściowej

^ publikacje została włączona do analizy, ponieważ jest wysokiej jakości badaniem pierwotnym oceniającym jakość życia chorych ze schizofrenią, a przedstawione w niej stany zdrowotne są analogiczne do poszukiwanych.

W powyższej tabeli przedstawiono wyłącznie użyteczności dla stanów zdrowotnych obecnych w modelu: choroba stabilna oraz nawrót. W wyniku systematycznego przeszukania baz danych zidentyfikowano dwa badania pierwotne mające na celu ocenę jakości życia chorych ze schizofrenią (*Briggs 2008, Lenert 2004*) oraz kilka publikacji wtórnych (*Davies 2008, Graham 2012, Ascher-Svanum 2012, Furiak 2009, Furiak 2011, García-Ruiz 2012, McIntyre 2010, Mehnert 2012*).

Pierwotne badanie *Briggs 2008* miało na celu zbadanie wpływu schizofrenii na jakość życia z perspektywy chorych na schizofrenię oraz zdrowych wolontariuszy. Charakterystykę stanów oraz schorzeń współistniejących ustalono w oparciu o dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych. Pomiaru preferencji dokonano za pomocą metody handlowania czasem. Chorzy oraz zdrowi ochotnicy wypełniali kwestionariusze w podobnym czasie. Największy negatywny wpływ odnotowano przy stanie związanym z nawrotem choroby.

W pracy *Lenert 2004* mierzono wartości użyteczności dla stanów zdrowia zaczerpniętych ze skali oceny zaburzeń psychicznych w schizofrenii – PANSS. Skala PANSS pozwala na ocenę 30 cech zawartych w trzech podskalach: objawów pozytywnych, negatywnych i ogólnych. W ramach badania wolontariuszom za pośrednictwem Internetu zaprezentowano materiały filmowe z próbkami ośmiu stanów związanych ze schizofrenią. Następnie wolontariusze dokonywali oceny użyteczności w ośmiu stanach związanych ze schizofrenią za pomocą metody loterii oraz VAS. Ze względu na występowanie stronniczych wyników, dane zebrane od 175 ochotników zostały wykluczone z ogólnego oszacowania użyteczności. U pozostałych (n = 441) otrzymane wyniki zostały wystandaryzowane do populacji ogólnej w USA dając zakres użyteczności we schizofrenii od 0,88 (łagodna) do 0,47 (bardzo cięż-

ka).W większość z badań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu autorzy odnoszą się do wartości użyteczności oszacowanych w badaniu *Lenert 2004*.

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

3.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Spis tabel

<i>Tabela 1. Dostępne w Polsce i refundowane preparaty rysperydonu w postaci domięśniowej.....</i>	14
<i>Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xeplion®</i>	17
<i>Tabela 3. Udział poszczególnych schematów w rocznym okresie terapii podtrzymującej (analiza podstawowa).....</i>	25
<i>Tabela 4. Liczba dawek podtrzymujących PP-LAI w horyzoncie 1-rocznym (analiza podstawowa)</i>	25
<i>Tabela 5. Liczba dawek podtrzymujących RIS-LAI w horyzoncie 1-rocznym (analiza podstawowa).....</i>	25
<i>Tabela 6. Liczba dawek PP-LAI w horyzoncie 1-rocznym, w podziale na inicjację leczenia i fazę dawkowania podtrzymującego.</i>	29
<i>Tabela 7. Liczba dawek RIS-LAI w horyzoncie 1-rocznym, w podziale na inicjację leczenia i fazę dawkowania podtrzymującego</i>	29
<i>[Redacted]</i>	31
<i>[Redacted]</i>	31
<i>[Redacted]</i>	32
<i>[Redacted]</i>	33
<i>[Redacted]</i>	34
<i>[Redacted]</i>	35
<i>Tabela 14. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.</i>	36
<i>Tabela 15. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....</i>	37
<i>Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych HTA dla paliperydonu (baza Medline).</i>	39
<i>Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych dla paliperydonu (baza Embase).....</i>	39
<i>Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych dla paliperydonu (baza Cochrane Library).</i>	40
<i>Tabela 19. Przegląd opublikowanych badań ekonomicznych dla PP-LAI w populacji chorych na schizofrenię.....</i>	43
<i>Tabela 20. Zbiorcza charakterystyka opublikowanych badań ekonomicznych dla PP-LAI.....</i>	61
<i>Tabela 21. Wyniki CMA – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.</i>	64
<i>Tabela 22. Wyniki CMA – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.</i>	65
<i>Tabela 23. Analiza progowa ceny zbytu netto produktu Xeplion®.....</i>	67
<i>Tabela 24. Zestawienie kosztów (analiza podstawowa).</i>	68
<i>Tabela 25. Zestawienie wyników zdrowotnych technologii porównywanych w analizie minimalizacji kosztów.....</i>	68
<i>Tabela 26. Parametry wykorzystane do wyznaczenia średniej rocznej liczby lat życia skorygowanych o jakość dla terapii LAI.....</i>	69
<i>Tabela 27. Analiza ekonomiczna wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.....</i>	71
<i>Tabela 28. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.....</i>	73
<i>[Redacted]</i>	75
<i>[Redacted]</i>	76

.....	77
.....	78
.....	92
.....	93
.....	93
.....	94
.....	94
.....	95
.....	95
.....	96
.....	96
.....	96
.....	96
.....	97
.....	97
.....	97
.....	97
.....	98
<i>Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (Pubmed).</i>	101
<i>Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (Cochrane Library).</i>	102
<i>Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych ze schizofrenią (CEA Registry).</i>	103
<i>Tabela 50. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.</i>	104
.....	108

3.5 Spis wykresów

Wykres 1. Struktura zużycia produktu <i>Rispolept Consta</i> ® w Polsce w latach 2010-2014.	23
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	41
.....	65
.....	66
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	103