

## Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with LAI risperidone and LAI olanzapine

*Efektywność kosztowa aripiprazolu stosowanego raz w miesiącu w porównaniu do risperidonu i olanzapiny o przedłużonym działaniu w iniekcjach*

Katarzyna Kolasa<sup>1</sup>, Izabela Lipka<sup>2</sup>, Joanna Jakubiak-Lasocka<sup>2,3</sup>, Maciej Niewada<sup>3</sup>, Michał Jakubczyk<sup>2</sup>, Jacek Wcisło<sup>4</sup>, Adam Martyniuk<sup>4</sup>, Zofia Wyszowska<sup>5</sup>



Received 05.09.2016  
Accepted 08.09.2016

### AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika
- 2 HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k., Warszawa, Polska
- 3 Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska, HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k., Warszawa, Polska
- 4 Lundbeck Poland Sp. z o.o., Warszawa, Polska
- 5 Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

### KEYWORDS

- Schizophrenia
- long-acting injectable (LAI) formulation
- pharmacoeconomic analysis

### SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- leczenie farmakologiczne
- analiza efektywności kosztowej

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Kolasa  
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika  
Sarmacka 28 b1, 02-972 Warszawa, Poland  
phone: +48 781 881 00, email: [kkolasa@wum.edu.pl](mailto:kkolasa@wum.edu.pl)

### ABSTRACT

**Objectives.** The aim of this study was to evaluate, in the Polish setting, the cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly (Abilify Maintena<sup>®</sup>) in treating adults with schizophrenia, in the case of the recurrence of psychotic symptoms caused by a persistent and documented lack of compliance during antipsychotic oral therapy, in comparison with long acting injectable formulations of olanzapine and risperidone, which are currently refunded by the health system.

**Material and methods.** A decision-analytic Markov model was adopted. Both patients' compliance and the subsequent treatment switches were simulated. A10-year time horizon was assumed. The public payer perspective was adopted.

**Results.** The incremental cost-utility ratio (ICUR) of aripiprazole, given once-monthly, amounted to 70,777 PLN/QALY (quality-adjusted life year) and 57,649 PLN/QALY compared to risperidone and olanzapine LAI, respectively. Both ICURs were below the official threshold in Poland (119,577 PLN/QALY). The sensitivity analysis confirmed the robustness of the results. It included alternative values of discount rates, utility set, third line of treatment, dosage schemes and a different time horizon.

**Conclusions.** In the Polish setting aripiprazole, given once-monthly, is a cost-effective treatment option as compared with currently reimbursed atypical LAI antipsychotics. The results were robust irrespective of the discount rate and range of utility adopted. The cost

effectiveness of aripiprazole given in this form was proven with different approaches taken towards the choice of third line options and time horizon of the treatment.

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Celem była ocena efektywności kosztowej aripiprazolu stosowanego raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (Abilify Maintena®) u dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy w trakcie leczenia neuroleptykami. Komparatorami były refundowane w Polsce leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji o przedłużonym działaniu przeznaczone do stosowania w iniekcji, tj. risperidon oraz olanzapina.

**Materiał i metody.** Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności z wykorzystaniem farmakoekonomicznego modelu Markova, uwzględniającego możliwość niepełnego stosowania się do zaleceń lekarskich oraz zmianę linii leczenia. Model obejmuje dziesięcioletni horyzont czasowy. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

**Wyniki.** Oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER) wynosiły: 70 777 PLN/QALY (rok życia skorygowany o jakość) dla porównania z risperidonem i 57 649 PLN/QALY dla porównania z olanzapiną. Uzyskane wartości ICER mieszczą się w przyjętym w Polsce zakresie opłacalności (tj. do 119 577 PLN/QALY). Analiza wrażliwości potwierdziła odporność wyników na założenia przyjęte w modelu. Badano alternatywne parametry stopy dyskontowej, wartości użyteczności, warianty trzeciej linii, dawkowania, aż wreszcie zmiany horyzontu czasowego.

**Wnioski.** Aripiprazol stosowany raz w miesiącu okazał się lekiem kosztowo efektywnym w porównaniu z refundowanymi w Polsce neuroleptykami atypowymi dostępnymi w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu. Analizy wykazały odporność wyników na zmiany kluczowych parametrów modelowania, takich jak stopa dyskontowania czy wartości użyteczności. Opłacalność leczenia Abilify Maintena została potwierdzona niezależnie od wyboru wariantów trzeciej linii leczenia oraz horyzontu czasowego stosowania leku.

#### Introduction

Schizophrenia is one of the psychotic disorders characterized by distorted perception, understanding and assessment of reality. It is estimated that among patients with schizophrenia mortality is two to three times higher than that recorded for the healthy population (Auguier *et al.* 2007). The illness is not only associated with a higher risk of death but it affects the quality of patients' lives (Wiersma *et al.* 2000). Due to its prevalence, chronicity and long-term effects, including difficulties with getting paid work as well as patients being in need of long-term treatment and care, schizophrenia presents a considerable social and economic burden. The contemporary scale of the problem and its projected prevalence imply that healthcare systems should focus on the following priorities: optimization of existing forms of therapy and of other measures aimed at making therapy more available (Zaprutko *et al.* 2013).

Pharmacotherapy is the primary treatment in schizophrenia. First generation antipsychotics are currently administered in acute schizophrenia and in long-term treatment, mainly as injections. Second generation (atypical) antipsychotics have an effect on the negative and positive symptoms of the illness, but also on reducing the symptoms of depression and cognitive dysfunctions. Their action is primarily based on blocking serotonin neurotransmission, mainly mediated by 5HT<sub>2a</sub> receptors (Jarema 2011). Among the therapeutic options for the

maintenance treatment of schizophrenia are long-acting neuroleptics, which are easier to control as they are administered by intramuscular injections in the presence of a physician or medical personnel. Some of the classic, long-acting antipsychotic drugs available in Poland are haloperidol, flupentixol and zuclopenthixol, and the atypical long acting drugs are aripiprazole, olanzapine, paliperidone and risperidone. Of the latter, only two are refunded by the National Health Fund in Poland, i.e. olanzapine and risperidone.

The aim of this study was to estimate the cost-effectiveness of the use of aripiprazole (Abilify Maintena®) suspension administered in the form of long-acting injection (LAI) in the treatment of adults with schizophrenia whose condition has been stable but who suffer from recurrent psychotic symptoms due to a persistent, documented lack of cooperation in their treatment with neuroleptics. The assessment was made by comparing aripiprazole with two other new generation long-acting injection neuroleptics refunded by the National Health Fund (NFZ) in Poland, i.e. olanzapine and risperidone.

#### Methods

##### Economic analysis

The economic analysis was conducted from the public payer's point of view, as patients incur practically

negligible costs, mostly as flat rate payment for the drug. An analysis of cost-utility was made resulting in identifying the *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), i.e. the cost of obtaining an additional unit of the effect, expressed as a year of the patient's life adjusted for quality (*Quality - adjusted life years - QALY*). Long-acting risperidone and olanzapine, which are refunded in Poland, both second generation antipsychotics used in the maintenance therapy of schizophrenia, were adopted as comparators. The analysis was carried out in compliance with the guidelines of *Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (Agency for Health Technology Assessment and Pricing).

### The model scheme

The economic analysis was conducted with the use of Markov model based on the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for oral medication, adjusted to the needs of long-acting medical products (Tempest *et al.* 2013) and with the use of MS Excel 2010. The original model (Tempest *et al.* 2013) was adjusted to the Polish conditions by introducing the local cost data and parameter values required in Poland, i.e. discount rates (AOTM 2009) and data from current life expectancy tables (Rutkowska 2014). On the basis of the systematic review of literature required for such studies in Poland, we introduced data on the utility of the health states analysed in the model (MZ 2012). The data is discussed in detail later in this paper.

The model assessed the average costs and effects of three treatment pathways, each with different first-line drug: aripiprazole, olanzapine and risperidone. It considered three lines of treatment, where the second and the third line were identical for all pathways compared. The parameters of further lines of treatment were obtained by averaging the values of efficacy, safety and cost for all analysed drugs. Such a model structure enabled comparisons between the drugs, with consideration given to a full course of the therapeutic process (e.g. prolonged use of a certain first-line drug may increase costs but have additional therapeutic advantages); at the same time it reduces the impact on the results of assumptions for the further course of treatment (the difference between the first-line drugs could result from the adopted assumptions regarding the continuation of treatment).

Patients were divided into three groups, depending on their level of compliance to doctor's recommendations. Patients were divided into the following groups: fully compliant, partially compliant (not taking a prescribed dose within a week after they should have taken it) and non-compliant at all (not taking a single prescribed dose).

Six-month cycles were applied in the model and an additional half-cycle correction was introduced to increase the precision of calculations. Within each cycle, patients could be in remission, experience a relapse of

the illness or discontinue taking medication due to adverse effects or for other reasons. They were advanced to the next line of treatment if they experienced adverse effects or relapsed but not because of incomplete compliance. In order to assess the full costs of the treatment throughout the whole period of analysis, we assumed that patients could not interrupt their treatment in the third-line treatment.

Patients who are fully or partially compliant, regardless of the line of treatment, might experience cost-generating adverse effects, associated with the medication, i.e. weight gain, acute extrapyramidal symptoms (EPS) and diabetes, which do not lead to discontinuation of the treatment.

### Characteristics of target population

Our cohort consisted of patients with stabilized schizophrenia. Based on five randomized clinical studies, identified in a systematic review, the average starting age of our patients was assumed to be 40 (Kane *et al.* 2002; Hough *et al.* 2010; Fleischhacker *et al.* 2011; Fleischhacker *et al.* 2012; Kane *et al.* 2012). The analysis also assumed the same number of women as men participating in the study while the model did not impose any limitations on the patients' other demographic characteristics, hence the conclusions could be applied to the total populations of patients with schizophrenia.

### Costs

The price of medications compared, i.e. risperidone LAI (medicinal products RISPEDAL Con-sta<sup>®</sup>) and olanzapine LAI (medicinal products ZypAdhera<sup>®</sup>) was taken from the Announcement of Poland's Minister of Health of 22 October 2014 on the listing of refunded drugs (Ministry of Health 2014). The structure of drug doses was adopted on the basis of the percentage share of drug sales according to the annual data published by the Department of Drug Policy of the National Health Fund (NFZ DGL) for the period September 2013 to August 2014. The sales data were recalculated into patient-years of therapy (information about the number of packs of the medication sold from the most recent annual data available, i.e. September 2013 to August 2014, was recalculated according to the average dosage for the number of patients treated), assuming a dosing regimen in accordance with the Summary of Product Characteristics (SPC). In the case of 300 mg olanzapine, it was assumed that it was administered every four weeks although according to the SPC it could be used every two weeks, so our assumption was more conservative from the viewpoint of the technology analysed). Eventually, all the drugs were administered once a month. It was assumed that the efficacy and safety of the drug were not dose-related and that the dose was optimally adjusted by a doctor and its choice was reflected in the market data. The model assumed that patients who partially complied with doctor's

instructions took 70% of the recommended long-acting injection doses (NICE 2010).

The model assumed average (six-month) costs of health states and events (Table 1). They included the costs of relapse, remission, changes in pharmacotherapy, administration of the medication and its side effects. The treatment schemes and frequency of the used procedures were based on the consultations with the expert clinician, dr hab. of medical science Adam Wichniak of IPiN in the aftermath of the meeting of the advisory board comprising the following clinical experts: prof. dr hab. Przemysław Bienkowski, prof. dr. Dominika Dudek, prof. dr hab. Marek Jarema, prof. dr hab. Janusz Rybakowski and dr. hab. Adam Wichniak. The average costs of NFZ procedures were obtained from the hospitals in the Provinces of Masovia, Lublin and Silesia.

### Health effects

The values of parameters regarding safety and effectiveness were grounded in the research conducted by us within the framework of the systematic review (Kane *et al.* 2002; Hough *et al.* 2010; Fleischhacker *et al.* 2011; Fleischhacker *et al.* 2012; Kane *et al.* 2012; Tempest *et al.* 2013) these comprised the probability of relapse, discontinuation of therapy due to adverse effects, discontinuation of therapy for other reasons, weight gain and acute EPS.

The efficacy of the analysed drugs was assessed on the basis of the risk of relapse and discontinuation of therapy due to adverse effects or for other reasons. In accordance with a practice common in modelling, the probability of various events for each drug was obtained by referencing relative risk factors to base probability (the placebo, the comparison in most studies) (Table 2). The efficacy of a drug under investigation with reference to those with which it was compared was evaluated by

**Table 1** Unit cost of health states and adverse events from the perspective of National Health Fund (mean values calculated in the 6 months cycle, PLN)

Cost category	Cost
relapse	
hospitalization	9874.16
outpatient visits	152.40
psychological care	6.80
psychiatric rehabilitation	1246.49
total	11 279.85
remission	
outpatient visits	127.00
psychological care	5.72
psychiatric rehabilitation	3022.63
total	3155.34
pharmacotherapy switch	
hospitalization	1386.42
psychiatric visit	106.68
total	1493.10
other	
body mass increase	50.80
acute EPS	135.20
diabetes without complications	55.09

EPS = extrapyramidal symptoms

indirect comparisons of studies within the systematic review (Table 2).

As far as safety was concerned, we considered side effects, such as experiencing clinically significant increase in the body weight (higher than 7%) and the occurrence of acute EPS during therapy.

**Table 2** Probability of relapse, treatment discontinuations rates (95% confidence interval) Source: Tempest *et al.* [5]

Therapy	26 week probability of relapse	26 week probability of treatment discontinuation due to adverse events	26 week probability of treatment discontinuation due to other reasons	26 week probability of therapy continuation
First line treatment				
aripiprazole once-monthly	8.37% (3.29%; 17.12%)	2.06% (0.33%; 6.80%)	8.77% (2.58%; 21.11%)	80.80% (65.59%; 89.64%)
olanzapine LAI	11.51% (3.48%; 27.26%)	3.01% (0.31%; 11.80%)	14.01% (2.93%; 39.28%)	71.47% (42.88%; 86.70%)
risperidone LAI	7.66% (1.23%; 23.81%)	8.37% (0.17%; 53.00%)	16.84% (1.73%; 58.11%)	67.13% (14.34%; 89.29%)
Second line treatment				
LAI drugs	9.18% (5.91%; 13.08%)	4.48% (2.89%; 6.40%)	13.21% (8.48%; 18.79%)	73.13% (40.35%; 95.42%)
Third line treatment				
clozapine LAI drugs	15.55% (9.96%; 22.11%)	n.d.	n.d.	84.45% (39.15%; 99.96%)
LAI drugs	9.18% (5.91%; 13.08%)	n.d.	n.d.	90.82% (30.68%; 100%)

EPS = extrapyramidal symptoms; LAI = long acting injectable; n.d. = no data.



The economic analysis also included the frequency of treatment-related diabetes. The scientific evidence available shows that the probability of diabetes is 10% among patients whose body weight increased and this was the percentage adopted for the purposes of this study (Tempest *et al.* 2013). The probability of the occurrence of adverse effects has been presented in Table 3.

We assumed that the weight gain would remain unchanged over time, and the EPS would subside after 3 months from onset, while the risk of each new EPS would then be ten times lower than the probability of the first event (Tempest *et al.* 2013).

In the case of patients who failed to follow their doctor's recommendations, the risk of pharmacotherapy-related side effects was omitted from the analysis, as they did not take the recommended doses of the drug. Because we did not manage to identify the percentages of people who fully complied with doctor's recommendations, we assumed the ratio of patients who were partially compliant to those who altogether discontinue therapy to be 1 : 1.

Due to the lack of data, the probability of relapse or EPS was determined assuming the linear dependence of probabilities among patients who were fully compliant and completely non-compliant, taking into the account the percentage of the received doses. The annual probability of relapse in the absence of treatment was taken to be at the level of the placebo, with the exception of the first cycle after discontinuation of treatment for which higher risk was assumed, based on a study by Viguera *et al.* (1997).

Utility values were adopted on the basis of research by Briggs *et al.* (2008) found within the systematic review. The adopted utility values for each health state were presented in Table 4.

**Table 4** Health state utilities present in the model. Source: Briggs *et al.* [16]

Health state	Utility
Remission	0.856
Relapse	0.498
Adverse event	Utility decrease
EPS	-0.256
Body mass increase	-0.089
Diabetes (no complications)	-0.151

EPS = extrapyramidal symptoms

#### Time horizon

We agreed on a 10-year time horizon for our analysis, in accordance with the original NICE model, to be able to consider the impact of long-term treatment with antipsychotics on the results of the analysis. According to the Polish guidelines for the assessment of medical technologies, we applied a 5% discount rate for costs and 3.5% for health outcomes in the primary analysis.

#### Sensitivity analysis and validation of the model

As part of the sensitivity analysis we investigated the effect of: a) other parameters of the discount rate (according to the AOTM guidelines), b) alternative utility values (based on research by Lenert *et al.* (2004), identified in the review of literature, c) assumptions about the use of clozapine in the third line of treatment (instead of therapy with LAI antipsychotics), d) changing the doses of olanzapine to 300 mg every two weeks, and e) changing the timeframe to annual or lifelong. We also performed a probabilistic analysis of sensitivity by randomly generating in subsequent iterations (1000 iterations) the values of input parameters from probability

**Table 3** Probability of adverse events – patients completely adhering to doctor's recommendations (95% confidence interval). Source: Tempest *et al.* [5]

Therapy	26 weeks probability of body weight increase > 7%	26 week probability of EPS	26 week probability of diabetes
First line treatment			
aripiprazole once-monthly	12.43% (2.13%; 38.87%)	15.84% (3.77%; 40.3%)	1.24% (n.d.)
olanzapine LAI	15.06% (1.32%; 54.50%)	12.63% (1.40%; 46.19%)	1.51% (n.d.)
risperidone LAI	18.39% (0.50%; 78.68%)	23.12% (1.28%; 80.15%)	1.84% (n.d.)
Second line treatment			
LAI drugs	15.29% (9.80%; 21.74%)	17.20% (11.00%; 24.43%)	1.53% (n.d.)
Third line treatment			
clozapine	1.01% (0.65%; 1.44%)	47.71% (29.33%; 66.43%)	0.10% (n.d.)
LAI drugs	15.29% (9.80%; 21.74%)	17.2% (11.00%; 24.43%)	1.53% (n.d.)

EPS = extrapyramidal symptoms; LAI = long acting injectable; n.d. = no data.

distributions that described the uncertainty of estimates (beta distribution for events, gamma distribution for cost data, log-normal distribution for relative risk. For more details see Tempest *et al.* 2013).

## Results

On the basis of our analysis we estimated that the use of long-acting aripiprazole in a ten-year timeframe is associated with a QALY increased by 0.083 in relation to long-acting risperidone, and by approximately 0.075 in comparison with long-acting olanzapine. The ICER values from the point of view of NFZ for long-acting aripiprazole, also in comparison with long-acting risperidone (70,777 PLN/QALY), and with olanzapine (57,649 PLN/QALY) did not exceed the cost-effectiveness threshold.

The ICER values for the comparison with olanzapine remained below the adopted cost-effectiveness threshold for all adopted variations. For the comparison with risperidone, for one scenario only, (alternative set of utility values), the ICER value (approximately 137,000 PLN/QALY) exceeded the cost-effectiveness threshold.

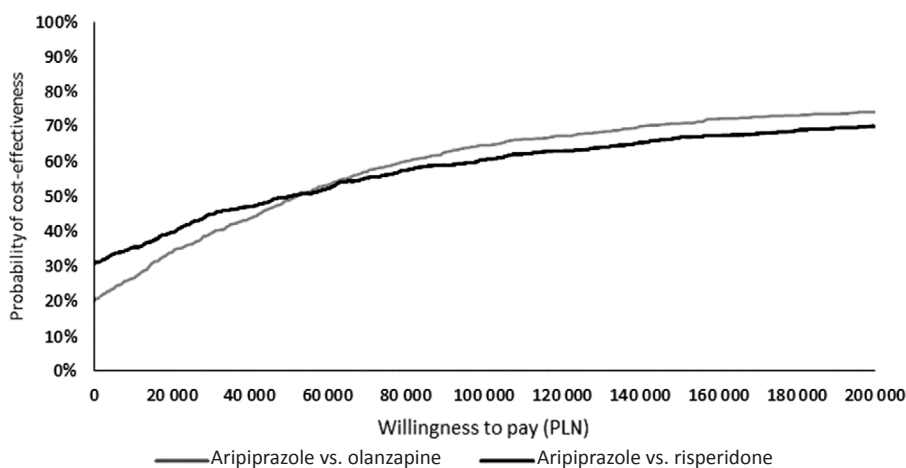
The results of the probabilistic analysis were presented with the acceptability curve, which shows the probability of the cost-utility of aripiprazole therapy in relation to the adopted cost-effectiveness threshold. With the assumed cost-effectiveness threshold of 119,577 PLN/QALY, the probability that aripiprazole therapy compared to risperidone therapy is cost effective is approximately 60%; 70% compared with olanzapine (Figure 1). With an increase of the cost-effectiveness threshold, the curve values stabilized at a level corresponding to the uncertainty of estimated comparative advantage of aripiprazole in the context of clinical effects only.

## Discussion

Our results show that long-acting injection aripiprazole has an advantage over olanzapine and risperidone of a similar pharmacological form. The sources of this advantage probably lie in the drug's clinical parameters as assessed on the basis of the systematic review of literature (Kane *et al.* 2002; Hough *et al.* 2010; Fleischhacker *et al.* 2012; Fleischhacker *et al.* 2011; Kane *et al.* 2012). The use of long-acting aripiprazole increases the likelihood of treatment continuation, compared to long-acting olanzapine or risperidone (80.80% vs. 71.47% and 67.13% respectively). The continuity of treatment results in potentially higher costs of the drug use but it ensures better therapeutic outcomes. The advantage of aripiprazole therapy is also linked to a lower probability of adverse effect compared to alternative treatment methods. The probability of weight gain of > 7% is lower in patients receiving the aripiprazole therapy (12.43%) than in patients treated with olanzapine (15.06%) or risperidone (18.39%). The likelihood of the occurrence of EPS in patients treated with aripiprazole (15.84%) is considerably lower than in patients treated with risperidone (23.12%), but higher than in patients treated with olanzapine (12.63%) (Tempest *et al.* 2013).

Our analysis yielded similar results to the research conducted in the US (Citrome *et al.* 2014, Naber *et al.* 2015), which also demonstrated higher cost-effectiveness of aripiprazole compared to paliperidone. Depending on the treatment scenario, aripiprazole was either used as the main therapy, producing additional clinical benefits and generating savings, or it helped avoiding one relapse of the illness at the maximum expense of USD 19,968 (approximately PLN 60,800 PLN), which is cheaper than the unit cost of a relapse (Citrome *et al.* 2014).

The limitations of this analysis mostly stem from the complexity of the illness itself and of its treatment



**Figure 1** Acceptability curves for aripiprazole once-monthly versus risperidone LAI, and aripiprazole once-monthly versus olanzapine and risperidone LAI (two independent comparisons) from the perspective of National Health Fund

process. Our model embraces a broad range of mechanisms (failing to comply with doctor's recommendations, changing treatment, adverse effects etc.) discussed in terms of many parameters. This, in turn, stipulates the necessity of using different sources of data. The lack of research directly comparing the drugs under analysis meant that it was necessary to make indirect comparisons. In our model, we simplified the actual therapeutic process e.g. by adopting the same second- and third-line treatment method, independently of the first-line drug, to be able to cross-reference the results unambiguously to the drugs compared in the analysis.

## Conclusions

The analysis shows that long-acting injection aripiprazole is a drug, which is cost effective when used with patients with stabilized schizophrenia, compared to olanzapine and risperidone (also administered in long-lasting injections) which are currently refunded by the health system in Poland. The estimated incremental cost-effectiveness ratios are within the accepted range of cost-effectiveness in Poland (i.e. 119, 577 PLN/QALY). It is

particularly important that the financing of aripiprazole therapy is available from the public funds because in schizophrenia a response to various substances available (e.g. aripiprazole, olanzapine, risperidone) varies between individuals. The continuation of long-acting injection aripiprazole therapy in patients whose treatment with orally administered aripiprazole has been effective is, from a clinical perspective, an essential need. Broader availability of long-acting atypical neuroleptics will improve therapeutic compliance and in effect reduce the incidence of costly hospitalizations and indirect schizophrenia-related disability costs. As it seems that raising the percentage of compliant patients with schizophrenia is very important (only approximately 50% of patients follow doctor's recommendations, Nosé *et al.* 2003), the refunding of the drug to a larger percentage of compliant patients could bring considerable improvements to the treatment of schizophrenia. ■

## Acknowledgements:

The authors wish to particularly thank the clinical experts: Przemysław Bieńkowski, Dominika Dudek, Marek Jarema, Janusz Rybakowski and Adam Wichniak for their input to the preparation of this publication.

The research was financed by Lundbeck Polska.

## Wstęp

Schizofrenia należy do zaburzeń psychotycznych, charakteryzujących się nieadekwatnym postrzeganiem, odbiorem i oceną rzeczywistości. Szacuje się, iż w przypadku schizofrenii śmiertelność jest dwu-, a nawet trzykrotnie wyższa od odnotowanej dla zdrowej populacji (Auguier i wsp. 2007). Schizofrenia nie tylko wiąże się z większym ryzykiem zgonu, ale także istotnie wpływa na jakość życia chorego (Wiersma i wsp. 2000). Ze względu na rozpowszechnienie, przewlekłość oraz skutki, m.in. trudności z podjęciem pracy zarobkowej oraz konieczność długotrwałego leczenia i opieki, schizofrenia stanowi istotne obciążenie społeczne i ekonomiczne. Obecnie skala problemu oraz prognozowane rozpowszechnienie wskazują, że bieżącymi priorytetami w kształtowaniu opieki zdrowotnej powinny być: optymalizacja ordynowanych terapii oraz działania prowadzące do zwiększenia dostępności terapii (Zaprutko i wsp. 2013).

Podstawową formą leczenia schizofrenii jest farmakoterapia. Leki pierwszej generacji są obecnie stosowane w okresach zaostrzeń, a także w terapii długoterminowej, głównie w formie iniekcji. Leki drugiej generacji (atypowe) wpływają na objawy negatywne i pozytywne choroby, ale także ograniczają objawy depresji oraz zmniejszają zaburzenia funkcji poznawczych. Ich działanie polega

przede wszystkim na blokowaniu przekaźnictwa serotoninowego, głównie mediowanego przez receptory 5HT podklasy 2A (Jarema, 2011). Jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu podtrzymującym schizofrenii są neuroleptyki długodziałające. Droga podania (w iniekcjach domięśniowych w obecności lekarza bądź personelu medycznego) sprawia, że łatwiej jest kontrolować ich stosowanie. Spośród klasycznych długodziałających leków przeciwpsychotycznych w Polsce dostępne są: haloperidol, flupentyksol i zyklopentyksol, natomiast wśród leków atypowych o przedłużonym działaniu: aripiprazol, olanzapina, paliperidon i risperidon. Spośród czterech atypowych leków o przedłużonym działaniu tylko dwa są obecnie refundowane w Polsce, tj. olanzapina i risperidon.

Celem niniejszego opracowania była ocena kosztowej efektywności stosowania aripiprazolu (Abilify Maintenance<sup>®</sup>) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu (LAI, ang. *long-acting injection*) w leczeniu dorosłych pacjentów ze schizofrenią, w przypadku nawrotu objawów psychotycznych spowodowanego uporczywym i udokumentowanym brakiem współpracy w trakcie leczenia neuroleptykami u chorych, u których osiągnięto stabilizację choroby. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi neuroleptykami nowej generacji w postaci wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, tj. olanzapiną i risperidonem.

## Metody

### Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego ze względu na znikome koszty ponoszone przez pacjenta (głównie w wyniku odpłatności ryczałtowej za lek). Wykonano analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), czyli koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu, wyrażonej jako rok życia skorygowany o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Przyjęto komparatory: risperidon oraz olanzapinę o przedłużonym działaniu, refundowane w Polsce, przeciwpsychotyczne leki drugiej generacji stosowane w terapii podtrzymującej schizofrenii. Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### Schemat modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa, opartego na wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dla leków doustnych, dostosowanego na potrzeby długodziałających produktów leczniczych (Tempest i wsp. 2013). Analizy wykonano w programie MS Excel 2010. Model oryginalny (Tempest i wsp. 2013) dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie odpowiednich danych kosztowych, wymaganych w Polsce wartości parametrów (stopy dyskontowe) (AOTM 2009) oraz wartości pochodzących z aktualnych tablic trwania życia (Rutkowska 2014). Na podstawie wymaganego w Polsce przeglądu systematycznego wprowadzono dane dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu (MZ 2012). Wykorzystane dane szczegółowo opisano w dalszej części opracowania.

Model wykorzystano do oszacowania średnich kosztów oraz efektów trzech schematów leczenia, różniących się lekiem stosowanym w pierwszej linii. Lekiem tym mógł być ariiprazol, olanzapina lub risperidon. Model uwzględnił trzy linie leczenia, przy czym druga i trzecia linia są jednakowe dla wszystkich porównywanych schematów. Parametry dalszych linii leczenia wynikają z uśrednienia wartości skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów dla wszystkich analizowanych leków. Taka struktura modelu umożliwiła porównanie leków z uwzględnieniem całego przebiegu procesu terapeutycznego (np. dłuższy czas stosowania danego leku w pierwszej linii może zwiększać koszty, ale także wpływać na uzyskanie dodatkowych korzyści terapeutycznych), jednocześnie redukując wpływ na wyniki założeń dotyczących przebiegu dalszego leczenia (różnica między lekami stosowanymi w pierwszej linii mogłaby wynikać z przyjętych założeń dotyczących kontynuacji leczenia).

W modelu – ze względu na stopień stosowania się do zaleceń lekarskich – podzielono pacjentów na trzy grupy. Wyróżniono pacjentów stosujących się w pełni, częściowo (nieprzyjmujących przepisanej im dawki w ciągu tygodnia od ich planowanego terminu podania) oraz niestosujących się do zaleceń lekarza (pacjentów, którzy nie przyjęli ani jednej przepisanej dawki).

W modelu zastosowano cykle półroczne i wprowadzono dodatkowo korektę połowy cyklu, aby zwiększyć precyzję obliczeń. W ciągu każdego cyklu pacjenci mogą pozostawać w stanie remisji, doświadczać nawrotu choroby, przerywać stosowanie leku z powodu działań niepożądanych lub innych powodów. Przejście do kolejnej linii leczenia następuje na skutek wystąpienia działań niepożądanych lub nawrotu choroby, niezwiązanego z niepełnym stosowaniem się do zaleceń lekarza. Aby w pełni objąć koszty leczenia pacjentów w całym horyzoncie analizy, założono, że pacjenci nie mogą przerwać leczenia w ramach trzeciej linii.

Pacjenci stosujący się w pełni lub częściowo do zaleceń lekarza – bez względu na linię leczenia – mogą doświadczać generujących koszty działań niepożądanych związanych z lekiem, tj. wzrostu masy ciała, ostrych objawów pozapiramidowych (EPS) oraz cukrzycy, które nie powodują przerwania jego stosowania.

### Charakterystyka populacji docelowej

Badaną populacją byli chorzy z ustabilizowaną schizofrenią. W modelu – opartym na pięciu randomizowanych badaniach klinicznych zidentyfikowanych – przyjęto średni wyjściowy wiek pacjentów równy 40 lat (Kane i wsp. 2002; Hough i wsp. 2010; Fleischhacker i wsp. 2012; Fleischhacker i wsp. 2011; Kane i wsp. 2012). W analizie założono identyczny udział kobiet i mężczyzn. W zakresie pozostałych charakterystyk demograficznych model nie nakłada ograniczeń, więc uzyskane wnioski można odnosić do ogółu chorych na schizofrenię.

### Koszty

Cenę komparatorów, tj. risperidonu LAI (produkty lecznicze Rispolept Consta®) oraz olanzapiny LAI (produkty lecznicze ZypAdhera®) przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 22 października 2014 roku w sprawie wykazu leków refundowanych (MZ 2014). Strukturę stosowanych dawek przyjęto na podstawie udziałów procentowych sprzedaży według rocznych danych Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ DGL) od września 2013 do sierpnia 2014 roku. Dane sprzedażowe przeliczono na pacjentolata terapii (informację o liczbie sprzedanych opakowań z najbardziej aktualnych dostępnych danych rocznych, tj. od września 2013 do sierpnia 2014 roku, przeliczono według średniego dawkowania na liczbę leczonych pacjentów), przyjmując schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką



Produktu Leczniczego (ChPL). W przypadku olanzapiny 300 mg założono, że jest stosowana co 4 tygodnie (zgodnie z ChPL możliwe jest podawanie co 2 tygodnie, więc przyjęte założenie jest raczej konserwatywne niż nadmiernie optymistyczne z punktu widzenia analizowanej technologii). Ostatecznie wszystkie leki były stosowane raz w miesiącu. Przyjęto, że skuteczność i bezpieczeństwo leku nie zależą od dawki – zakłada się, że dawka została optymalnie dobrana przez lekarza i ten dobór uwidoczony jest w danych rynkowych. W modelu przyjęto, że pacjenci – częściowo stosujący się do zaleceń lekarza – przyjmują 70% dawek leków w postaci wstrzyknięć o przedłużonym działaniu (NICE 2010).

W modelu przyjęto średnie (sześciomiesięczne) koszty stanów zdrowia i zdarzeń (Tabela 1). Uwzględniono koszty nawrotu choroby, remisji, zmiany farmakoterapii, podania leku i działań niepożądanych. Schematy leczenia i częstości stosowania procedur oparto na opinii eksperta klinicysty (przeprowadzono konsultacje z ekspertem, drem hab. n. med. Adamem Wichniakiem, IPiN, wybranym po posiedzeniu rady doradczej obejmującej ekspertów klinicznych: prof. dra hab. Przemysław Bieńkowskiego, prof. dr hab. Dominikę Dudek, prof. dra hab. Marka Jareme, prof. dra hab. Janusza Rybakowskiego oraz dra hab. Adama Wichniaka), natomiast średnie koszty procedur NFZ – na podstawie danych ze szpitali w województwach: mazowieckim, lubelskim i śląskim.

### Efekty zdrowotne

Wartości parametrów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności oszacowano na podstawie badań przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego (Kane i wsp. 2002; Hough i wsp. 2010; Fleischhacker i wsp. 2011; Fleischhacker i wsp. 2012; Kane i wsp. 2012 za: Tempest i wsp. 2013). Parametry te obejmują: prawdopodobieństwo nawrotu choroby, prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, prawdopodobieństwo przerwania terapii z innych powodów, prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała oraz prawdopodobieństwo ostrych EPS.

Skuteczność analizowanych leków oceniano na podstawie ryzyka nawrotu choroby i przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub innych powodów. Zgodnie z częstą w modelowaniu praktyką, prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń dla każdego leku uzyskano przez odniesienie względnych współczynników ryzyka dla każdego leku do prawdopodobieństwa bazowego (placebo, komparator w większości badań) (Tabela 2). Skuteczność badanego leku w odniesieniu do komparatorów uzyskano poprzez porównania pośrednie badań uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 2).

W ramach bezpieczeństwa uwzględniono działania niepożądane, tj. wystąpienie klinicznie istotnego

**Tabela 1** Koszty jednostkowe stanów choroby, leczenia skutków choroby z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (średnia z 6 miesięcy, zł)

Kategoria	Koszt
nawrót choroby	
hospitalizacja	9874,16
wizyty ambulatoryjne	152,40
opieka psychologiczna	6,80
rehabilitacja psychiatryczna	1246,49
łącznie	11 279,85
remisja	
wizyty ambulatoryjne	127,00
opieka psychologiczna	5,72
rehabilitacja psychiatryczna	3022,63
łącznie	3155,34
zmiana farmakoterapii	
hospitalizacja	1386,42
wizyty u psychiatry	106,68
łącznie	1493,10
inne	
wzrost masy ciała	50,80
ostre EPS	135,20
cukrzyca bez powikłań	55,09

EPS = zespół pozapiramidowy

wzrostu masy ciała (powyżej 7%) oraz ostrych EPS podczas terapii.

Do analizy ekonomicznej włączono również częstość występowania cukrzycy związanej z leczeniem. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi przyjęto, że prawdopodobieństwo cukrzycy wynosi 10% wśród osób, u których wzrosła masa ciała (Tempest i wsp. 2013). Prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 3.

Założono, że stan zwiększonej masy ciała nie zmienia się w czasie, natomiast stan EPS ustępuje po 3 miesiącach od pojawienia się, przy czym ryzyko wystąpienia każdego kolejnego EPS jest dziesięciokrotnie niższe niż prawdopodobieństwo pierwszego zdarzenia (Tempest i wsp. 2013).

W przypadku pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarza pominięto możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem farmakoterapii (z uwagi na nieprzyjmowanie zalecanych dawek leku). Ponieważ nie odnaleziono informacji na temat odsetka osób w pełni stosujących się do zaleceń lekarza, przy podziale na tych, którzy zaczynają stosować się do nich częściowo lub zupełnie przerywają terapię, założono równy podział (1 : 1).

**Tabela 2** Prawdopodobieństwo nawrotu choroby, dyskontynuacji leczenia (95% przedział ufności) Źródło: Tempest i wsp. [5]

Terapia	26-tygodniowe prawdopodobieństwo nawrotu choroby	26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z powodu działań niepożądanych	26-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania terapii z innych powodów	26-tygodniowe prawdopodobieństwo kontynuowania terapii
Pierwsza linia leczenia				
aripirazol raz w miesiącu	8,37% (3,29%; 17,12%)	2,06% (0,33%; 6,80%)	8,77% (2,58%; 21,11%)	80,80% (65,59%; 89,64%)
olanzapina LAI	11,51% (3,48%; 27,26%)	3,01% (0,31%; 11,80%)	14,01% (2,93%; 39,28%)	71,47% (42,88%; 86,70%)
risperidon LAI	7,66% (1,23%; 23,81%)	8,37% (0,17%; 53,00%)	16,84% (1,73%; 58,11%)	67,13% (14,34%; 89,29%)
Druga linia leczenia				
leki LAI	9,18% (5,91%; 13,08%)	4,48% (2,89%; 6,40%)	13,21% (8,48%; 18,79%)	73,13% (40,35%; 95,42%)
Trzecia linia leczenia				
klozapina	15,55% (9,96%; 22,11%)	n.d.	n.d.	84,45% (39,15%; 99,96%)
leki LAI	9,18% (5,91%; 13,08%)	n.d.	n.d.	90,82% (30,68%; 100%)

EPS = ostre objawy pozapiramidowe; LAI = do wstrzykiwań, o przedłużonym działaniu; n.d. = brak danych.

**Tabela 3** Prawdopodobieństwo wystąpienia skutków ubocznych dotyczy pacjentów przestrzegających zaleceń lekarskich (95% przedział ufności). Źródło: Tempest i wsp. [5]

Terapia	26-tygodniowe prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała > 7%	26-tygodniowe prawdopodobieństwo EPS	26-tygodniowe prawdopodobieństwo cukrzycy
Pierwsza linia leczenia			
aripirazol raz w miesiącu	12,43% (2,13%; 38,87%)	15,84% (3,77%; 40,3%)	1,24% (n.d.)
olanzapina LAI	15,06% (1,32%; 54,50%)	12,63% (1,40%; 46,19%)	1,51% (n.d.)
risperidon LAI	18,39% (0,50%; 78,68%)	23,12% (1,28%; 80,15%)	1,84% (n.d.)
Druga linia leczenia			
leki LAI	15,29% (9,80%; 21,74%)	17,20% (11,00%; 24,43%)	1,53% (n.d.)
Trzecia linia leczenia			
klozapina	1,01% (0,65%; 1,44%)	47,71% (29,33%; 66,43%)	0,10% (n.d.)
leki LAI	15,29% (9,80%; 21,74%)	17,2% (11,00%; 24,43%)	1,53% (n.d.)

EPS = ostre objawy pozapiramidowe; LAI = do wstrzykiwań, o przedłużonym działaniu; n.d. = brak danych.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby oraz EPS – z powodu braku danych – wyznaczono przyjmując liniową zależność prawdopodobieństw wśród pacjentów w pełni stosujących się oraz niestosujących się do zaleceń lekarskich, z uwzględnieniem odsetka otrzymanych dawek. Roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby w przypadku braku leczenia przyjęto na poziomie

placebo, z wyjątkiem pierwszego cyklu po przerwaniu leczenia, w którym założono wyższe ryzyko w oparciu o badanie Viguera i wsp. (1997).

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie badania Briggs i wsp. (2008) odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego. Przyjęte wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w Tabeli 4.

**Tabela 4** Użyteczności stanów zdrowia. Źródło: Briggs i wsp. [16]

Stan zdrowia	Użyteczność
Remisja	0,856
Nawrót	0,498
Zdarzenie niepożądane	Zmniejszenie użyteczności
EPS	-0,256
Wzrost masy ciała	-0,089
Cukrzyca (bez powikłań)	-0,151

EPS = ostre objawy pozapiramidowe

### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dziesięcioletni horyzont czasowy (zgodnie z oryginalnym modelem NICE), aby umożliwić wpływ długoterminowych skutków stosowania leków przeciwpsychotycznych na wyniki analizy. Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, w analizie podstawowej zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

### Analiza wrażliwość i walidacja modelu

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ: a) innych parametrów stopy dyskontowej (zgodnie z wytycznymi AOTM), b) alternatywnych wartości użyteczności (na podstawie badania Lenert i wsp. (2004) odnalezionego w przeglądzie systematycznym literatury), c) założenia o stosowaniu klozapiny w trzeciej linii leczenia (zamiast terapii lekami LAI), d) przyjęcia innego dawkowania olanzapiny (300 mg co dwa tygodnie), e) zmiany horyzontu czasowego (na roczny lub na dożywotni). Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości losowo generując w kolejnych iteracjach (1000 iteracji) wartości parametrów wejściowych z rozkładów prawdopodobieństwa opisujących niepewność oszacowań

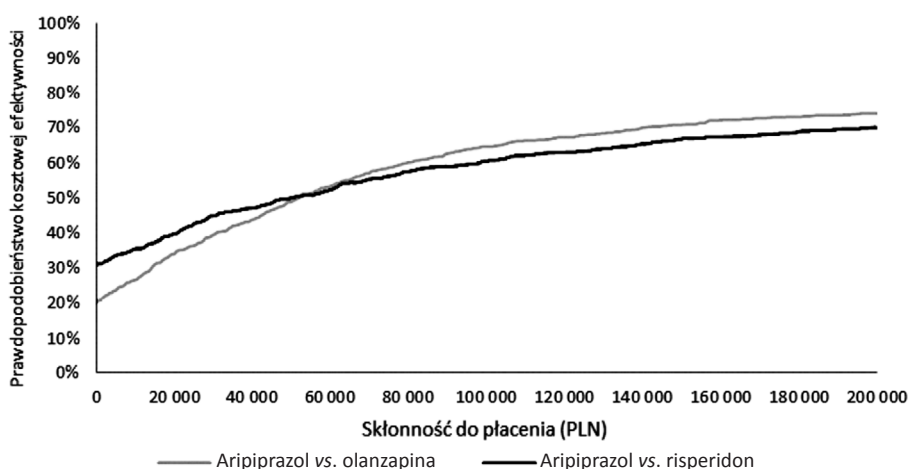
(rozkład beta dla występujących zdarzeń, rozkład gamma dla danych kosztowych, dla ryzyka względnego – rozkład log normalny, szczegóły por. Tempest i wsp. 2013).

### Wyniki

Na podstawie przeprowadzonej analizy oszacowano, że stosowanie długodziałającego aripiprazolu w dziesięcioletnim horyzoncie czasowym wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,083 w porównaniu z długodziałającym risperidonem oraz o ok. 0,075 w porównaniu z długodziałającą olanzapiną. Wartości ICER z perspektywy NFZ dla długodziałającego aripiprazolu zarówno w porównaniu z długodziałającym risperidonem (70 777 PLN/QALY), jak również z olanzapiną (57 649 PLN/QALY) nie przekroczyły progu opłacalności kosztowej.

Wartości ICER dla porównania z olanzapiną pozostały poniżej przyjętego progu opłacalności dla wszystkich przyjętych wariantów. Dla porównania z risperidonem tylko dla jednego scenariusza (alternatywny zestaw wartości użyteczności) wartość ICER (ok. 137 tys. PLN/QALY) przekroczyła próg opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii aripiprazolem w zależności od przyjętego progu opłacalności. Przy przyjętym progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN/QALY, prawdopodobieństwo, że aripiprazol w porównaniu z risperidonem jest terapią kosztowo użyteczną, wynosi ok. 60% w porównaniu zaś z olanzapiną – 70% (Rycina 1). Wraz ze wzrostem progu opłacalności wartości krzywych stabilizują się na poziomie odpowiadającym niepewności oszacowania przewagi aripiprazolu nad komparatorami w zakresie samych tylko efektów klinicznych.



**Rycina 1** Krzywe akceptowalności dla aripiprazolu podawanego raz w miesiącu w porównaniu z olanzapiną LAI i risperidonem LAI (dwa niezależne porównania) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia

## Dyskusja

Uzyskane wyniki wskazują na przewagę analizowanego aripiprazolu w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu nad olanzapiną i risperidonem w podobnych postaciach farmaceutycznych. Źródłem tej przewagi należy upatrywać w parametrach klinicznych, które oszacowane zostały na podstawie przeglądu systematycznego (Kane i wsp. 2002; Hough i wsp. 2010; Fleischhacker i wsp. 2011; Fleischhacker i wsp. 2012; Kane i wsp. 2012). Stosowanie długodziałającego aripiprazolu zwiększa prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia w porównaniu z długodziałającymi olanzapiną czy risperidonem (80,80% vs. 71,47% i 67,13%). Ciągłość leczenia powoduje potencjalnie większe koszty stosowania leku, ale zapewnia również większe efekty terapeutyczne. Przewaga terapii aripiprazolem wynika również z mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z alternatywnymi metodami leczenia. Prawdopodobieństwo wzrostu masy ciała > 7% jest niższe u pacjentów z analizowaną terapią (12,43%) niż u pacjentów leczonych olanzapiną (15,06%) i risperidonem (18,39%). Prawdopodobieństwo wystąpienia EPS u pacjentów leczonych aripiprazolem (15,84%) jest znacząco niższe niż u pacjentów leczonych risperidonem (23,12%), jednak wyższe niż u pacjentów leczonych olanzapiną (12,63%) (Tempest i wsp. 2013).

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki nie odbiegają od rezultatów badań przeprowadzonych w USA (Citrome i wsp. 2014; Naber i wsp. 2015), w których wykazano większą opłacalność kosztową stosowania aripiprazolu w porównaniu z paliperidonem. W zależności od scenariusza stosowanie aripiprazolu albo było terapią dominującą (dawało dodatkowe korzyści kliniczne i pozwalało na wygenerowanie oszczędności), albo pozwalało na uniknięcie jednego nawrotu choroby kosztem maksymalnie \$ 19 968 (ok. 60 800 PLN), czyli taniej niż wynosi koszt jednostkowy nawrotu choroby (Citrome i wsp. 2014).

Ograniczenia niniejszej analizy wynikają głównie ze złożoności samej choroby i procesu jej leczenia. Model obejmuje szeroki zakres mechanizmów (niestosowanie się do zaleceń lekarza, zmiana leczenia, działania niepożądane itd.), które są opisywane przez równie wiele parametrów. To z kolei oznacza konieczność stosowania różnych źródeł danych. Brak badań bezpośrednio porównujących analizowane leki powoduje, że niezbędne

jest wykorzystanie porównań pośrednich. W modelu uproszczono rzeczywisty proces terapeutyczny, np. przyjmując jednakowy sposób leczenia w drugiej i trzeciej linii (niezależnie od leku stosowanego w pierwszej linii), aby uzyskane wyniki jednoznacznie przypisać porównywanym lekom.

## Wnioski

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż aripiprazol w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu jest lekiem efektywnym kosztowo u pacjentów z ustabilizowaną schizofrenią w porównaniu z olanzapiną i risperidonem (również w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu), czyli leków obecnie refundowanych w Polsce. Oszacowane inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej mieszczą się w przyjętym w Polsce zakresie opłacalności (tj. do 119 577 PLN/QALY). Zapewnienie finansowania terapii aripiprazolem ze środków publicznych jest szczególnie ważne w schizofrenii, w której odpowiedź na poszczególne substancje (np. aripiprazol, olanzapinę, risperidon) może być osobniczo zmienna. Kontynuowanie terapii aripiprazolem w postaci wstrzyknięć o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów, u których aripiprazol doustny okazał się być skuteczny, wydaje się istotną potrzebą z perspektywy klinicznej. Szersza dostępność do atypowych neuroleptyków o przedłużonym działaniu poprawi przestrzeganie zaleceń medycznych przez pacjentów, przyczyniając się do uzyskania lepszych wyników terapeutycznych i w efekcie redukcji częstości kosztownych hospitalizacji oraz zmniejszenia kosztów pośrednich, związanych z niesprawnością, jakie powoduje schizofrenia. Ponieważ wydaje się, że zwiększenie odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza wśród osób ze schizofrenią jest szczególnie istotne (jedynie ok. 50% pacjentów przestrzega zaleceń lekarza, Nosé i wsp. 2003), refundacja leku o większym odsetku pacjentów, którzy stosują zalecenia, może przynieść znaczącą poprawę w leczeniu schizofrenii. ■

### Podziękowania:

Autorzy kierują podziękowania ekspertom klinicznym: Przemysławowi Bieńkowskiemu, Dominice Dudek, Markowi Jaremie, Januszowi Rybakowskiemu oraz Adamowi Wichniakowi za ich wkład w przygotowanie publikacji. Badanie sfinansował Lundbeck Polska.

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted

to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy.



**References / Piśmiennictwo**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
2. Auguier P, Lançon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(12):1308–1312.
3. Briggs A, Wild D, Lees M, Reaney M, Dursun S, Parry D *et al.* Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 2008 Nov 28; 6: 105.
4. Citrome L, Kamat SA, Sapin C, Baker RA, Eramo A, Ortendahl J *et al.* Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ* 2014; 17(8): 567–576.
5. Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, Gassmann-Mayer C, Lim P, Hough D *et al.* A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 15(1): 1–12.
6. Fleischhacker W, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR *et al.* Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: a doubleblind, randomized, non-inferiority study vs. oral aripiprazole. *Annu Meet Am Coll Neuropsychopharmacol* 2012.
7. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2010; 116: 107–17.
8. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *VM Media* 2011.
9. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B *et al.* A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 554–60.
10. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA *et al.* Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 617–24.
11. Lenert L, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Ruppnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res* 2004; 71: 155–65.
12. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beilhat M *et al.* Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 Jul 28. pii: S0920-9964(15)00346-1. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.007. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26232241.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. 2010. <http://www.rcpsych.ac.uk/publications/niceguidelines/9781854334794.aspx>. Published: Apr 2010.
14. Nosé, M., Barbui, C., Tansella, M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programme? A systematic review. *Psychological Medicine* 2003; 33: 1149–1160.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp 15.12.2014] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
16. Rozporządzenie 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 (dostęp 8 kwietnia 2015).
17. Rutkowska L. Trwanie życia w 2013 r. (Life tables of Poland 2012). *Informacje i Opracowania Statystyczne.*, 2014. GUS, Warszawa; Dz. U. 2012 poz. 452.
18. Tempest M, Treur M, Majer I. Aripiprazole once-monthly (Abilify Maintena®) in the maintenance treatment of chronic, stable patients with schizophrenia. *Cost-Utility Model. Technical Report.* Pharmerit Europe (UK) 2013.
19. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49–55.
20. Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, Ander Heiden W *et al.* Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000; 30(5): 1155–1167.
21. Zaprutko T, Nowakowska E, Kus K, Koligat D, Paczkowska A, Ratajczak P. Koszty w leczeniu schizofrenii. *Nowiny Lekarskie* 2013; 82(5): 388–393.