



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____ На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
оланзапін

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 10.06.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 10.06.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЗОЛАФРЕН, таблетки вкриті оболонкою по 5 мг по 30 таблеток у блистері; по 1 блистеру у картонній коробці;

РП UA/2604/01/01 термін дії необмежений з 18.11.2020.

ЗОЛАФРЕН, таблетки вкриті оболонкою по 10 мг по 30 таблеток у блистері; по 1 блистеру у картонній коробці;

РП UA/2604/01/02 термін дії необмежений з 18.11.2020.

Виробник - АТ "Адамед Фарма", Польща.

Заявник - Представництво «Адамед Фарма С.А.» в Україні.

2) торговельна назва лікарського засобу:

¹<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E7%EE%EB%E0%F4%F0>

ЗОЛАФРЕН

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Оланзапін / olanzapine.

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

Діюча речовина - 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну.

5) форма випуску:

Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 5 мг: таблетки бежевого кольору, вкриті оболонкою, двоопуклі, з розподільчою рисою з одного боку, діаметром 7 мм; таблетки по 10 мг: таблетки бежевого кольору, вкриті оболонкою, двоопуклі, діаметром 7 мм.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг 1 раз на добу.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

РП UA/2604/01/01, UA/2604/01/02 термін дії необмежений з 18.11.2020.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, який стабілізує настрої, із широким спектром фармакологічної дії, зумовленої впливом на різні рецептори. Виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆, допаміновими рецепторами D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, мускариновими рецепторами M₁–M₅, адренергічним рецептором α₁ і гістаміновим H₁-рецептором. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових та холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT₂, ніж з рецепторами допаміну D₂, у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, проявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах, менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксиолітичного тесту.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

Оланзапін ефективний для підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію.

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня.

Оланзапін показаний для профілактики повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Шизофренію не віднесено до переліку захворювань, включених до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2020-2022 роки відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досє зазначено, що шизофренія являє собою хронічний психічний розлад, який включає позитивні, негативні симптоми та симптоми, пов'язані з настроєм, а також когнітивні порушення. Шизофренія уражує близько 1 % населення. В ЄС на цю хворобу страждає близько 5 млн осіб. За різними літературними джерелами, приблизно у 60 % пацієнтів відзначають негативні симптоми шизофренії, які істотно впливають на щоденні функції хворих. Згідно офіційної статистики МОЗ України, станом на 31 грудня 2018 року амбулаторну психіатричну допомогу у лікувально-профілактичних закладах комунальної форми власності отримували 117 319 осіб із діагнозом шизофренія (код F20 згідно з МКХ-10). Протягом 2018 року кількість осіб із вперше встановленим діагнозом шизофренії становила 2 044. Будь-яких статистичних даних щодо форм і типів шизофренії немає.

У досє представлено відомості щодо кількості осіб з вперше встановленим діагнозом шизофренія (F20), в т.ч. ті, хто отримував амбулаторне лікування у 2014–2020 рр. за даними Центру медичної статистики МОЗ України та ДУ «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України», які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількість осіб з вперше встановленим діагнозом шизофренія, в т.ч. ті, хто отримував амбулаторне лікування у 2014–2020 рр.

Рік	Кількість осіб з вперше встановленим діагнозом шизофренія (F20), в т.ч. ті, хто отримував амбулаторне лікування у 2014–2020 рр.	Джерело
2014	2387	Центр медичної статистики МОЗ України
2015	2428	
2016	2190	
2017	2423	
2018	2047	ДУ «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України»
2019	2042	
2020	2525	

У досє був проведений аналіз щорічної кількості виявлених випадків шизофренії та побудований прогноз діагностування нових випадків хвороби. Відповідно до результатів аналізу,

орієнтовна кількість хворих, які будуть потребувати застосування оланзапіну в якості підтримувальної терапії шизофренії у рамках системи охорони здоров'я України, становитиме від 2124 осіб у 2022 році до 10250 осіб (кумулятивна кількість, спрогнозована на 5 років) у 2026 році.

У досьє зазначено, що шизофренія (F20) внесена до “Переліку пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати” (Версія 1.1, 2018)², розробленого Експертним комітетом з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України, та посідає 41 місце серед осіб 15-49 років та 20 місце серед осіб 50-69 років.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій (далі - уповноважений орган) додатково була знайдена інформація Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті³ (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME). За даними IHME у 2019 році шизофренія посідає 49 місце в Україні за показником втрачених років життя, скоригованих за непрацездатністю (disability-adjusted life year, DALY). Відповідно до даного ресурсу в Україні у 2019 році шизофренія спричинила 93780 DALY у всіх вікових категоріях, поширеність – 147843 особи, захворюваність - 6722 особи. За виявленими даними показники захворюваності перевищують статистичні дані Центру медичної статистики МОЗ України та ДУ «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України».

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів:

Відповідно до інформації у досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population): дорослі хворі на шизофренію.

Втручання (I, intervention): оланзапін, таблетки, вкриті оболонкою 5 мг або 10 мг. Призначають перорально у початковій дозі 10 мг 1 р/добу.

Компаратор (C, comparator): рисперидон, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 2 мг або 4 мг. Початкова доза — 2 мг/добу, на другий день дозу можна збільшити до 4 мг.

Кінцеві точки (O, outcomes): рецидив, госпіталізація, ефективність, безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість.

У досьє зазначено, що **цільовою популяцією** є дорослі хворі на шизофренію обох статей, яким необхідне амбулаторне лікування антипсихотичними засобами другого покоління після купірування загострення хвороби в умовах стаціонару та підбору підтримувальної дози оланзапіну. Цільовою популяцією є також пацієнти, у яких після припинення терапії виникло загострення захворювання, а також хворі, які отримали необхідне лікування в умовах стаціонару, після чого їм потрібна підтримувальна амбулаторна терапія антипсихотичними засобами другого покоління.

У досьє надано обґрунтування вибору компаратора - рисперидону. Вибір технології порівняння для оланзапіну у якості підтримувальної терапії шизофренії був обґрунтований аналізом стандартів лікування шизофренії в Україні, а також міжнародних клінічних рекомендацій і протоколів, аналізом лікарських засобів у рамках Національного переліку основних лікарських засобів (далі - Національного переліку), аналізом Номенклатури лікарських засобів і медичних виробів, які закупаються за напрямками використання бюджетних коштів за бюджетними програмами КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру», аналізом закупівель в електронній системі державних закупівель ProZorro та аналізом продажів на роздрібному ринку. За сукупністю кількох критеріїв найбільш поширеною поточною технологією у підтримувальній

²Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати. Версія 1.1. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України, Експертний комітет з відбору та використання основних лікарських засобів МОЗ України. 2018. Режим доступу: <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBVxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view> (дата звернення: 10.06.2022). Назва з екрану.

³<http://www.healthdata.org>

терапії шизофренії визначені таблетовані форми рисперидону, лікарський засіб включений до Національного переліку, рекомендований міжнародними клінічними настановами для лікування шизофренії.

Отже, вибір компаратора в досьє є послідовним, методологічно коректним та обґрунтованим для локальних умов клінічної практики в Україні.

Метою пошукової стратегії у досьє були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування оланзапіну та рисперидону, у т. ч. рандомізовані клінічні дослідження (далі - РКД), що тривають. Критеріями включення були дорослі хворі на шизофренію, які отримували підтримувальну чи амбулаторну терапію пероральними формами оланзапіну чи рисперидону. У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень застосування оланзапіну порівняно із рисперидоном заявником було знайдено 73 публікацій. За результатами першого етапу вичитки були відібрані 14 публікацій, які відповідали визначеному у досьє PICO. За результатами другого етапу вичитки не було виявлено релевантних досліджень застосування оланзапіну для підтримувальної терапії шизофренії порівняно із рисперидоном. Додатково заявником був проведений пошук вторинних джерел інформації та знайдено 50 систематичних оглядів та мета-аналізів. Всі виявлені вторинні джерела інформації були також відхилені заявником.

У клінічному розділі досьє порівняльна клінічна ефективність застосування оланзапіну та рисперидону в якості підтримувальної терапії у хворих на шизофренію представлена із використанням результатів розділу 11 “Economic model - cost-effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia”, як частини клінічної настанови Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги NICE “PSYCHOSIS and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management — updated edition 2014” (далі — клінічна настанова NICE, 2014)⁴. Як зазначено у досьє, оскільки клінічна настанова NICE, 2014 є однією з найвпливовіших оцінок медичних технологій, для фармакоеконічного аналізу та розрахунків були використані результати мережевого мета-аналізу застосування оланзапіну та рисперидону у хворих на шизофренію, проведеного в межах клінічної настанови NICE, 2014. Як зазначено у досьє сфера дослідження клінічної настанови NICE, 2014 була ширша, оскільки включала аналіз застосування всіх антипсихотичних засобів другого покоління, але також була присвячена оцінці ефективності застосування оланзапіну та рисперидону в якості підтримувальної терапії.

До мережевого мета-аналізу клінічної настанови NICE, 2014 щодо профілактики рецидивів, припинення лікування через непереносимі побічні реакції та припинення лікування з інших причин було включено 17 РКД (n=3535). При цьому серед 17 РКД було лише 1 РКД, що містить пряме порівняння оланзапіну та рисперидону (*Tran et al., 1997*)⁵.

У мережевому мета-аналізі клінічної настанови NICE, 2014 для оцінки кожного антипсихотичного засобу була побудована модель випадкових ефектів, яка оцінювала ймовірність рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції і припинення лікування з інших причин упродовж 52 тижнів. У таблиці 2 представлено результати лише для оланзапіну та рисперидону, що були виокремлені заявником з непрямого (змішаного) порівняння всіх методів лікування клінічної настанови NICE, 2014.

⁴<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565>

⁵Tran Pierre V., Hamilton, Susan H., Kuntz, Amy J., Potvin, Janet H., Andersen, Scott W., Beasley, Charles Jr., Tollefson, Gary D. Double-Blind Comparison of Olanzapine Versus Risperidone in the Treatment of Schizophrenia and Other Psychotic Disorders” *Journal of Clinical Psychopharmacology* *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 17:p 407-418.

Таблиця 2. Результати аналізу непрямого (змішаного) порівняння схем лікування — модель паралельних ризиків (англ. Results of mixed treatment comparison analysis – competing risks model)

Схема лікування	Ймовірність рецидиву упродовж 52 тижнів			Ймовірність того, що схема терапії найкраща щодо зменшення рецидиву упродовж 52 тижнів
	Середнє значення	Нижня межа СІ	Верхня межа СІ	
Оланзапін	0,1996	0,0146	0,7222	0,078
Рисперидон	0,2761	0,0182	0,8785	0,044
Схема лікування	Ймовірність припинення лікування через непереносимі побічних реакцій упродовж 52 тижнів			Ймовірність того, що схема лікування є найкращою щодо зменшення випадків припинення лікування через непереносимі побічні реакції упродовж 52 тижнів
	Середнє значення	Нижня межа СІ	Верхня межа СІ	
Оланзапін	0,0783	0,0021	0,4784	0,152
Рисперидон	0,1032	0,002	0,6735	0,134
Схема лікування	Ймовірність припинення лікування з інших причин упродовж 52 тижнів			Ймовірність того, що схема терапії є найкращою щодо зменшення випадків припинення лікування з інших причин упродовж 52 тижнів
	Середнє значення	Нижня межа СІ	Верхня межа СІ	
Оланзапін	0,2730	0,0207	0,8596	0,03
Рисперидон	0,1761	0,0086	0,7141	0,39

Для аналізу **порівняльної безпеки** були використані публікації із пошукової стратегії, проведеної для виявлення порівняльних клінічних досліджень застосування оланзапіну та рисперидону у дорослих хворих на шизофренію. Для аналізу безпеки заявник вибрав 5 із 73 публікацій, в яких порівнювали ефективність та безпеку декількох антипсихотичних засобів. Додатково методом «ручного пошуку» заявником було виявлено ще 5 публікацій. Дві з 10 публікацій (Wang, 2006, Lewis, 2006) були виключені з аналізу безпеки. Загальні кількості

побічних реакцій при застосуванні оланзапіну та рисперидону представлена в табличному вигляді з 4 публікацій (Kelly, 2008⁶; Perez-Iglesias, 2008⁷; Lublin, 2009⁸; Chen, 2012⁹).

Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні оланзапіну та рисперидону була також представлена з клінічного дослідження CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness), яке було проведене незалежно від виробників лікарських засобів. Результати цього дослідження представлені у публікації *Lieberman et al., 2005*¹⁰ та були використані для фармакоекономічного аналізу.

Таблиця 3. Частота виникнення побічних реакцій при застосуванні оланзапіну та рисперидону у дослідженні CATIE, 2003

Побічна реакція	Оланзапін, %	Рисперидон, %
Порушення сну	16	24
Сонливість	31	28
Закреп, сухість в роті	24	25
Гінекомастія, галакторея	2	4
Нетримання сечі	5	7
Ортостатичне запаморочення	9	11
Підвищення маси тіла >7 %	30	14
Екстрапірамідні порушення	2	3
Седация	2	1

⁶Kelly Deanna L., Conley Robert R., Love Raymond C., Morrison John A., McMahon Robert P. Metabolic Risk with Second-Generation Antipsychotic Treatment: A Double-Blind Randomized 8-Week Trial of Risperidone and Olanzapine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 20[2]:71–78, 2008.

⁷Perez-Iglesias Rocio, Crespo-Facorro Benedicto, Obdulia Martinez-Garcia, Ramirez-Bonilla Maria L., Alvarez-Jimenez Mario, Pelayo-Teran Jose M., Garcia-Unzueta Maria T., Amado Jose A., Vazquez-Barquero Jose L. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: Findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophrenia Research* 99 (2008) 13–22.

⁸Lublin Henrik, Haug Hans-Joachim, Koponen Hannu, Sigmundsson Thordur, Kolb Stefan A. Ziprasidone versus olanzapine, risperidone or quetiapine in patients with chronic schizophrenia: A 12-week open-label, multicentre clinical trial. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(4): 710718.

⁹Chen J.- J., Chan H.- Y., Chen C.- H., Gau S.S.- F., Hwu, H.- G. Risperidone and Olanzapine versus Another First Generation Antipsychotic in Patients with Schizophrenia Inadequately Responsive to First Generation Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 64–71.

¹⁰Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Joseph P. McEvoy, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Diana O. Perkins, Richard S.E. Keefe, Sonia M. Davis, Clarence E. Davis, Barry D. Lebowitz, Joanne Severe, M.S., John K. Hsiao, Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

Додатково у досьє представлені ймовірності виникнення цукрового діабету (далі - ЦД) при застосуванні оланзапіну та рисперидону, які були перенесені з клінічної настанови NICE, 2014 та наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Початкові параметри, використані для розрахунку ймовірності виникнення ЦД

Початкові параметри	Оланзапін	Рисперидон
Ймовірність непереносимості глюкози — перший рік від початку застосування антипсихотичного засобу	0,3129	0,1606
Річна ймовірність переходу від стану порушення толерантності до глюкози в ЦД	0,0196	
Ймовірність розвитку ЦД — перший рік від початку застосування антипсихотичного засобу	0,0417	0,0214
Річна ймовірність розвитку діабету — наступні роки	0,0061	0,0031
Річна ймовірність ускладнень ЦД: нефатальний ІМ нефатальний інсульт	0,0130 0,0039	
Річна ймовірність ускладнень ЦД серед числа хворих на ЦД: нефатальний ІМ нефатальний інсульт	0,0000793 0,00002379	0,0000403 0,00001209

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних порівняльної клінічної ефективності застосування оланзапіну порівняно з рисперидоном в якості підтримувальної терапії у хворих на шизофренію і встановлено наступне. Заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень застосування оланзапіну та рисперидону. За результатами пошуку було виявлено 73 публікації, з них 46 статей в базі даних PubMed та 27 - в базі даних Cochrane. Після першого етапу вчитки визначеному PICO відповідали 14 публікацій. Проте, після другого етапу вчитки всі публікації були відхилені заявником. Додатково заявник провів пошук вторинних джерел інформації, застосувавши відповідні фільтри, та виявив 50 публікацій, з них 12 публікацій в базі даних PubMed і 38 - в базі даних Cochrane. При цьому у досьє у Додатку 5 було представлено 56 систематичних оглядів та мета-аналізів. Всі виявлені вторинні джерела також були виключені заявником з подальшого аналізу. Характеристики виявлених публікацій та причини їх виключення представлені у досьє у табличному вигляді.

Під час проведення фахової експертизи заявленого лікарського засобу уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів та фільтрів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, прямих порівняльних досліджень застосування оланзапіну порівняно з рисперидоном було виявлено 48 публікацій в базі даних PubMed і 31 - в базі даних Cochrane. Застосувавши відповідні

фільтри (рядок #54 пошукової стратегії) було знайдено 12 публікацій в базі даних PubMed та 38 - в базі даних Cochrane, що відповідає кількості виявлених заявником публікацій. Проте слід відзначити, що була виявлена невідповідність щодо кількості знайдених (50 публікацій) та проаналізованих заявником у досьє (56 публікацій) вторинних джерел інформації. Уповноваженим органом також були проаналізовані всі знайдені публікації первинних та вторинних джерел інформації та підтверджена їх невідповідність заявленому PICO у досьє.

Незважаючи на те, що метою пошукової стратегії у досьє були РКД, а також були додатково оцінені вторинні джерела інформації, у клінічному розділі досьє щодо порівняльної клінічної ефективності оланзапіну порівняно з рисперидоном заявником представлені дані з мережевого мета-аналізу клінічної настанови NICE, 2014 розділу 11 “Economic model - cost-effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia”. Звертаємо увагу, що за результатами пошукової стратегії заявника клінічна настанова NICE, 2014 не була знайдена. У досьє зазначено, що клінічна настанова NICE, 2014 була виявлена у переліку посилань систематичного огляду Li Y. et al, 2019¹¹, що був одним з 56 систематичних оглядів/мета-аналізів, знайдених заявником. При цьому систематичний огляд Li Y. et al, 2019 був виключений заявником з подальшого аналізу з причини невідповідності компаратора. Зазначимо, що такий підхід не відповідає рекомендованим критеріям вибору інформації для представлення результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки досліджуваного лікарського засобу порівняно з обраним компаратором у рамках проведення державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) в Україні відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021, затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 (далі - Настанова).

Клінічна настанова NICE, 2014 була розроблена для надання консультацій щодо ведення та лікування психозу і шизофренії у дорослих. У досьє заявником було представлено переклад протоколу щодо огляду клінічних даних для оцінки запобігання рецидивам, який був розроблений експертами NICE для систематичного генерування доказових даних та формулювання рекомендацій щодо лікування психозів та шизофренії. Інтервенціями у мережевому мета-аналізі клінічної настанови NICE, 2014 були як антипсихотичні засоби першого покоління, так і антипсихотичні засоби другого покоління. Компаратором був будь-який відповідний антипсихотичний лікарський засіб або плацебо.

У досьє були представлені ймовірності рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції і припинення лікування з інших причин упродовж 52 тижнів, отримані за результатами непрямого (змішаного) порівняння антипсихотичних засобів, в тому числі оланзапіну та рисперидону, за даними 17 РКД з мережевого мета-аналізу клінічної настанови NICE, 2014, з яких лише 1 РКД містить пряме порівняння оланзапіну та рисперидону. Результати цього дослідження представлені у публікації Tran et al., 1997. Дослідження у публікації Tran et al., 1997 було проведено з метою перевірки гіпотези, що оланзапін буде відрізнятися від рисперидону за показниками безпеки чи ефективності. Необхідно зауважити, що у публікації Tran et al., 1997 були представлені результати за такими клінічними точками: зміни від вихідного рівня до останнього спостереження (last observation carried forward, LOCF) загального балу за шкалою позитивних та негативних синдромів (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS total) (основний показник ефективності) та субшкалами позитивних синдромів (PANSS positive), негативних синдромів (PANSS negative), загальної психопатології (PANSS general psychopathology), депресії (PANSS depression item), короткою психіатричною оціночною шкалою (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS total), шкалою для оцінки негативних симптомів (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) та шкалою загального клінічного враження (Clinical

¹¹Li Y., Du C., Jiayang N., Liqiang Y., Qi F. Olanzapine versus placebo for people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; 4: 1465–1858.

Global Impression Scale, CGI-S). Також представлені результати щодо частоти відповіді та часу підтримки відповіді.

Для аналізу порівняльної безпеки заявником були використані дані, виявлені при пошуку порівняльних клінічних досліджень. З 73 публікацій заявником було відібрано 5 публікацій, в яких вивчали ефективність та безпеку антипсихотичних засобів. Додатково методом “ручного пошуку” було знайдено ще 5 публікацій. Дві з 10 публікацій (Wang, 2006; Lewis, 2006) були виключені з аналізу безпеки.

Для представлення даних щодо порівняльної безпеки з 5 публікацій була використана таблиця 20 Настанови, проте, загальні кількості побічних реакцій при застосуванні оланзапіну та рисперидону представлена в табличному вигляді з 4 публікацій (Kelly, 2008; Perez-Iglesias, 2008; Lublin, 2009; Chen, 2012). Відсутня інформація у досьє про побічні реакції з 2 відібраних заявником публікацій (Noordsy, 2017, Takeuchi, 2015). У досьє було зазначено, що у публікації Krzystanek, 2011 побічні реакції, що виникали, були подані загальним числом без розподілу по їх видам.

При верифікації даних щодо виникнення побічних реакцій уповноваженим органом була виявлена невідповідність між інформацією, наведеною у досьє та в публікаціях.

Більш детально у досьє були представлені дані щодо частоти виникнення побічних реакцій за результатами клінічного дослідження CATIE, представленого в публікації Lieberman et al., 2005. Дане дослідження було проведене з метою порівняти антипсихотичний засіб першого покоління перфеназин з декількома антипсихотичними засобами другого покоління (оланзапін, рисперидон, кветіапін, zipразидон). Було представлено частоту виникнення наступних побічних реакцій у пацієнтів, які отримували оланзапін, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування рисперидоном: безсоння, сонливість, сухість у роті, запор, гінекомастія, галакторея, ортостатичне запаморочення, екстрапірамідні ефекти, седація та підвищення маси тіла. Однак при вилученні даних з періоджерела, заявник у досьє врахував не всі побічні реакції, які частіше зустрічаються у групі оланзапіну порівняно з рисперидоном та некоректно інтерпретував у досьє припинення лікування через розвиток екстрапірамідних ефектів та седації.

Звертаємо увагу, що добова доза в групі оланзапіну становила від 7,5 мг до 30 мг, а в групі рисперидону - від 1,5 мг до 6 мг. При цьому у досьє не була наведена інформація щодо різних дозувань у дослідженні CATIE. Також у досьє не була надана інформація з публікації Takeuchi, 2015, в якій також описано дослідження CATIE, але була сфокусована на вивченні ефективності саме оланзапіну та рисперидону при прийомі один або два рази на добу.

У досьє також були представлені ймовірності розвитку ЦД у перший рік від початку застосування антипсихотичного засобу, розвитку ЦД у наступні роки, а також ймовірність ускладнень ЦД серед числа хворих на ЦД. Вищезгадані ймовірності були розраховані відповідно до даних клінічної настанови NICE, 2014, а саме ймовірності непереносимості (порушення толерантності) глюкози, річної ймовірності переходу від стану порушення толерантності до глюкози в ЦД та річної ймовірності ускладнень ЦД.

Уповноваженим органом додатково була розроблена власна стратегія пошуку, враховуючи пошукові терміни заявника зазначені у досьє, з метою пошуку вторинних джерел інформації, які містять результати прямого порівняння оланзапіну з рисперидоном. За результатами пошуку такі опубліковані систематичні огляди було знайдено. Наявність вже опублікованих систематичних оглядів та мета-аналізів, які містять результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону, свідчить про можливість коректного подання доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки оланзапіну та рисперидону для лікування пацієнтів із шизофренією відповідно до рекомендованої методології під час проведення ОМТ.

Як зазначено у Настанові, представлення порівняльної клінічної ефективності за результатами проведеного пошуку та відбору інформації відповідно до визначеної у досьє схеми PICO, може бути за результатами вже опублікованого систематичного огляду та мета-аналізу, результатами декількох клінічних досліджень з подальшим проведенням систематичного огляду/мета-аналізу, результатами одного клінічного дослідження. Результати клінічних досліджень мають бути представлені за допомогою значень параметрів, що фіксують відмінності у показнику ефективності та безпеки оцінюваного лікарського засобу у порівнянні з компаратором (результати для бінарних змінних презентують у вигляді відносних і абсолютних значень параметрів).

У Настанові зазначається, що непряме порівняння рекомендується застосовувати лише при відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається та компаратор (прямі дослідження). У разі наявності прямих досліджень (англ. *head-to-head studies*) високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості. Якщо є прямі та непрямі докази, їх можна оцінити окремо. Слід спробувати пояснити будь-які розбіжності між результатами, отриманими з огляду на характеристики дослідження.

Уповноважений орган звертався до заявника щодо необхідності представлення інформації відповідно до рекомендації Настанови. Відповідно до Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 (далі - Порядок) порівняльна ефективність (результативність) медичних технологій - доказові дані, які дають змогу порівняти результати застосування альтернативних медичних технологій для підвищення рівня надання медичної допомоги. Відповідно до Додатку 2 Порядку порівняльна клінічна ефективність у пункті 8 досьє має бути представлена щодо запропонованого показання до застосування відповідно до схеми PICO (популяція, інтервенція, технологія порівняння, результати лікування).

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України оланзапін включений до **13 випуску Державного формуляра лікарських засобів**, затвердженого наказом МОЗ від 22.04.2021.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо ведення пацієнтів із шизофренією¹².

Настанова 00722. Шизофренія. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Lauri Tuominen, Raimo K.R.Salokangas 2017-08-25¹³.

Рекомендовано застосування перфеназину, оланзапіну, рисперидону, паліперидону, арипіпразолу, клозапіну у якості підтримувальної терапії пацієнтів з шизофренією.

Підтримувальна терапія

Після періоду психозу дозу необхідно знижувати поступово під ретельним наглядом. Після досягнення підтримувальної дози лікування можна продовжувати у таблетованій формі або у формі ін'єкцій депо-препаратів.

Дози, що використовуються для довготривалої терапії, як правило, значно нижчі за ті, які використовуються при гострих станах. У випадку довготривалого лікування шизофренії добова доза може становити, наприклад, 8-24 мг перфеназину, 2-5 мг рисперидону або 10-20 мг оланзапіну.

Велика кількість пацієнтів з шизофренією потребують постійної медикаментозної терапії. Профілактичне протирецидивне лікування антипсихотичними засобами повинно тривати принаймні 2-5 років, навіть після досягнення добрих результатів лікування.

¹²https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹³<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3517>

Відміна ліків має бути поступовою, і необхідним є ретельний моніторинг для виявлення симптомів або поведінкових розладів, що можуть передувати психозу. У разі виникнення будь-яких таких симптомів, дозу препарату слід збільшити до попереднього ефективного рівня.

В досьє представлений перелік чинних міжнародних клінічних рекомендацій та настанов щодо лікування шизофренії.

1. Психоз та шизофренія у дорослих. Клінічна настанова Національного інституту здоров'я і досконалості щодо лікування та ведення (PSYCHOSIS and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management — updated edition 2014)¹⁴.

Резюме рекомендацій щодо вибору антипсихотичного засобу: вибір антипсихотичного засобу мають робити разом пацієнт і медичний працівник, враховуючи думки доглядача, якщо користувач послуги погоджується.

Необхідно надати інформацію та обговорити ймовірні переваги та можливі побічні реакції кожного лікарського засобу, включаючи питання щодо: метаболічних станів (включаючи збільшення маси тіла і діабет), екстрапірамідних порушень (включаючи акатизію, дискінезію та дистонію), серцево-судинні змін (включаючи подовження інтервалу QT), гормональних змін (включаючи підвищення пролактину в плазмі) та інші (включаючи неприємні суб'єктивні переживання).

2. Лікування шизофренії. Національна клінічна настанова (Health Improvement Scotland. SIGN 131. Management of schizophrenia. March 2013)¹⁵.

Ключові рекомендації:

Під час призначення антипсихотичних засобів необхідно запровадити локальні заходи моніторингу фізичного здоров'я (А).

Пацієнтам з шизофренією, які перебувають в стадії ремісії, слід запропонувати підтримувальну терапію антипсихотичними засобами протягом мінімум 2 років (А).

Клозапін слід рекомендувати пацієнтам, які мають резистентну до лікування шизофренію (В).

Лікування для запобігання рецидиву під час ремісії:

Пацієнтам із шизофренією, які перебувають в стадії ремісії, слід запропонувати підтримувальну терапію антипсихотичним засобом (А).

Зазвичай це має бути лікарський засіб, який застосовувався під час останнього гострого епізоду, враховуючи ефективність і переносимість терапії (В).

Для підтримувальної терапії слід розглянути застосування амисульприду, оланзапіну або рисперидону як кращі лікарські засоби порівняно з хлорпромазином та іншими малоактивними антипсихотичними засобами першого покоління, що є відповідними альтернативами (В).

Дозування:

Пацієнтам з шизофренією, які перебувають в стадії ремісії, слід запропонувати підтримувальну терапію антипсихотичними засобами у низьких або помірних дозах близько 300-400 мг хлорпромазину, 4-6 мг рисперидону або їх еквівалентів на добу (В).

3. Клінічні практичні рекомендації з лікування шизофренії у дорослих (Clinical practice guidelines management of schizophrenia in adults. Ministry of Health Malaysia Malaysian Psychiatric Association Academy of Medicine of Malaysia. 18.08.2009)¹⁶.

Головною метою настанови є надання заснованих на доказах рекомендацій щодо ведення та лікування шизофренії у дорослих.

Порівняння між антипсихотичними засобами першого покоління і антипсихотичними засобами другого покоління

¹⁴<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-pdf-490503565>

¹⁵<https://www.sign.ac.uk/assets/sign131.pdf>

¹⁶<https://www.moh.gov.my/moh/attachments/2641.pdf>

Вибір антипсихотичного засобу має ґрунтуватись на домовленості між хворими на шизофренію та клініцистом, беручи до уваги відносну користь антипсихотичних засобів та їх побічні реакції (Клас А).

Хворим на шизофренію, які добре реагують на антипсихотичні засоби першого покоління без побічних реакцій, не слід змінювати їх на антипсихотичні засоби другого покоління (Клас А).

Пероральні антипсихотичні засоби другого покоління (амісульприд або оланзапін) слід розглядати як варіанти лікування (Клас А).

Коли виникає необхідність зміни антипсихотичного засобу через екстрапірамідні побічні реакції або недостатню ефективність, перехід на антипсихотичні засоби другого покоління не приносить жодної переваги щодо якості життя або вартості терапії (Клас А).

Профілактика рецидиву.

Антипсихотичні засоби є основою лікування для профілактики рецидивів (Клас А).

Серед усіх антипсихотичних засобів немає різниці в ефективності щодо запобігання рецидивам (Клас А).

Депо-препарати можна розглянути, коли виникає проблема дотримання режиму лікування (Клас А).

Лікування антипсихотичними засобами має бути частиною загального плану лікування, який включає психосоціальне лікування та лікування на рівні втручання (Клас А).

По можливості слід застосовувати монотерапію (Клас А).

Антипсихотичні засоби першого покоління не повинні поєднуватися з антипсихотичними засобами другого покоління, за винятком короткого періоду переведення між лікарськими засобами (Клас А).

4. Рекомендації, засновані на доказах, щодо фармакологічного лікування шизофренії: Оновлені рекомендації Британської асоціації психофармакології (Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology)¹⁷.

Оланзапін та амісульприд перевершували галоперидол лише у дослідженнях, що фінансуються фармацевтичною промисловістю в рамках одного мета-аналізу (Zhang et al., 2013). Рисперидон, оланзапін та амісульприд також перевершували галоперидол у мережевому мета-аналізі (Zhu et al., 2017), але ці докази були отримані із досліджень низької якості. Деякі антипсихотичні засоби другого покоління, як виявляється, мають нижчі показники припинення застосування лікарських засобів, ніж галоперидол (Zhang et al., 2013; Zhu et al., 2017), а дані низької якості свідчать про те, що оланзапін і кветіапін можуть не так часто спричиняти побічні реакції щодо рухової діяльності (Zhu et al., 2017).

Рекомендації щодо підтримки відповіді:

Шизофренія потребує постійного прийому антипсихотичних засобів. При виборі антипсихотичних засобів слід дотримуватися відповідних рекомендацій щодо першого епізоду шизофренії, але для кожного окремого пацієнта також слід враховувати наступне: попередню реакцію на лікування; досвід побічних ефектів; рівень дотримання лікарських засобів; супутні захворювання (стандарт належної практики).

Як і при лікуванні гострого епізоду, кожне призначення антипсихотичних засобів для підтримувальної терапії має бути індивідуальним (стандарт належної практики).

Схема прийому пероральних антипсихотичних засобів повинна бути максимально простою щодо кількості таблеток, які необхідно приймати, і кількості прийомів на день (стандарт належної практики).

¹⁷<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119889296>

Перш ніж розглянути питання про зміну антипсихотичних засобів, прийом поточного антипсихотичного засобу слід оптимізувати, а також провести відповідне випробування щодо дозування, тривалості та прихильності (стандарт належної практики).

План лікування повинен включати фактори ризику рецидиву, які можна усунути. До таких факторів належать вживання супутніх речовин, погане дотримання режиму лікування та критичне середовище (стандарт належної практики).

Будь-яке зниження дози антипсихотичних засобів має бути обережним і ретельно контролюватися, враховуючи підвищений ризик рецидиву (стандарт належної практики).

Загалом слід уникати періодичного, цілеспрямованого підходу до лікування антипсихотичними засобами (B).

Депо/ін'єкційні антипсихотичні засоби тривалої дії слід розглянути, якщо потреба контролювати дотримання лікування є пріоритетом у плані лікування або якщо пацієнт надає перевагу зручності такого підходу (B).

Якщо є можливість, лікар повинен спільно з пацієнтом обговорити вибір лікарського засобу та бажані результати від лікування, а також те, як їх можна досягти (стандарт належної практики).

Ефективність лікарських засобів слід контролювати, а будь-які виявлені побічні ефекти слід активно контролювати, якщо це необхідно (стандарт належної практики).

5. Клінічні практичні рекомендації щодо лікування шизофренії та супутніх розладів Королівського австралійсько-новозеландського коледжу психіатрів (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders, 2016)¹⁸.

Ця настанова надає рекомендації щодо клінічного лікування шизофренії та пов'язаних з нею розладів для медичних працівників, які працюють в Австралії та Новій Зеландії. Рекомендації являють собою консенсус групи австралійських та новозеландських експертів з лікування шизофренії та пов'язаних з нею розладів. Ця рекомендація включає лікування синдромів надвисокого ризику, психозів першого епізоду та тривалих психозів, у тому числі психозів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин.

При встановленій хворобі, як правило, вважається доцільним продовжувати підтримувальну терапію призначеним антипсихотичним засобом, на який пацієнт відповів під час гострого епізоду, якщо ефективність і користь переважають побічні ефекти. Однак, якщо лікарський засіб викликає побічні ефекти, такі як збільшення маси тіла, слід розглянути можливість переходу на лікарський засіб з меншим потенціалом для виникнення цих побічних ефектів. Якщо показано зниження дози, це слід проводити поступово, щоб уникнути ефектів відміни та рикошетних психозів. При плануванні тривалого лікування слід вибирати антипсихотичні засоби з найкращим балансом між ефективністю, побічними ефектами та прихильністю пацієнта. Іноді можуть призначатися вищі дози, ніж зазвичай рекомендовані. Вищі дози слід застосовувати з обережністю при ретельному контролі безпеки та переносимості. Застосування клозапіну слід розглядати, якщо є погана відповідь або значні побічні ефекти. Якщо є проблеми з прихильністю, слід з'ясувати причини невідповідності та розробити стратегії їх вирішення. Слід розглянути можливість застосування ін'єкційного антипсихотичного засобу тривалої дії, і цей варіант слід обговорити з пацієнтом та його опікунами.

На відміну від антипсихотичних засобів першого покоління, деякі антипсихотичні засоби другого покоління (наприклад, клозапін, кветіапін, арипіпразол) не підвищують рівень пролактину, а інші (наприклад, оланзапін) рідше підвищують пролактин, а отже, менше шансів зменшити фертильність жінок. При переході від лікарського засобу, що підвищує пролактин, до

¹⁸Galletly C., Castle D., Dark F., Humberstone V. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2016, Vol. 50 (5): 1-117.

лікарського засобу, який не спричиняє його підвищення, клініцисти мають інформувати жінок про нормалізацію фертильності і потенціал до незапланованої вагітності та обговорити питання контрацепції.

6. Фармакологічні рекомендації при шизофренії: систематичний огляд та порівняння рекомендацій для першого епізоду (Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode)¹⁹.

Рекомендації щодо ключових питань здоров'я щодо підтримання ремісії після першого епізоду шизофренії:

Докази переваги таких лікарських засобів, як оланзапін та рисперидон, або недостатня ефективність кветіапіну у профілактиці рецидивів, відображені в рекомендаціях деяких настанов.

Рекомендації щодо тривалості підтримувальної терапії після першого епізоду шизофренії варіюються від 1 до 2 років, при цьому деякі групи з розробки настанов не дають жодних рекомендацій.

Королівський австралійський та новозеландський коледж психіатрів вважає корисним лікування після першого епізоду шизофренії терміном до 5 років.

Антипсихотичний засіб, який використовується для запобігання рецидиву, як правило, є нейролептиком, який застосовується для лікування гострих симптомів у дозі, що була ефективною у гострій фазі.

Цілеспрямоване, переривчасте лікування є потенційною стратегією, яка зменшує побічні ефекти та необхідність дотримання тривалого прийому лікарських засобів. Проте дані не підтримують цей підхід через підвищений ризик рецидиву в порівнянні з безперервним лікуванням.

7. Настанова із застосування антипсихотичних засобів Фонду Сассекського партнерства (Guidance on the Use of Antipsychotics. Sussex Partnership. NHS Foundation. Version 3. October 2015)²⁰.

Рекомендації щодо призначення при першому епізоді психозу (без стану афекту):

NICE рекомендує призначати пероральні антипсихотичні засоби першої лінії для вперше діагностованої шизофренії. Призначення лікарських засобів першої лінії залежить від вибору пацієнта та опікуна після відповідного пояснення.

Рекомендовані варіанти антипсихотичних засобів першої лінії для лікування першого епізоду психозу: амісульприд, арипіпразол, оланзапін, кветіапін, рисперидон, сульпірид.

Антипсихотичні засоби першого покоління і антипсихотичні засоби другого покоління мають однакову ефективність при першому епізоді психозу. Антипсихотичні засоби другого покоління є кращими для першої лінії через меншу схильність до екстрапірамідних побічних ефектів у діапазоні доз, зазначених у Британському національному формулярі.

8. Клінічне керівництво з виявлення та лікування резистентної до лікування шизофренії (Clinical guidance on identification and management of treatment-resistant schizophrenia. J Clin Psychiatry 80: 2, March/April 2019)²¹.

Існує обмежена клінічна користь від застосування стратегій лікування без клозапіну для усунення неадекватної відповіді на лікування антипсихотичними засобами. Agid et al. повідомили, що 77% (23/30) осіб, які отримували принаймні 2 різні антипсихотичні засоби (оланзапін, рисперидон або кветіапін), не відповіли після 25-28 тижнів лікування.

У пацієнтів із субоптимальною відповіддю на попереднє лікування антипсихотичними засобами клозапін та оланзапін перевершують галоперидол щодо покращення загальної негативної оцінки симптомів за шкалою позитивних та негативних синдромів (PANSS).

¹⁹Keating D., McWilliams S., Schneider I. et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open* 2017; 7: e013881

²⁰https://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/antipsychotic_guidelines_version_3_-_oct_15_5.pdf

²¹<https://www.psychiatrist.com/jcp/psychiatry/clinical-guidance-on-treatment-resistant-schizophrenia/>

Додатково уповноважений орган звернувся до закладів охорони здоров'я щодо реальної медичної практики ведення пацієнтів з шизофренією в Україні та отримав наступні відповіді.

Станом на сьогодні в Україні чинними залишаються клінічні протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю “Психіатрія” хворим на шизофренію, затверджені Наказом МОЗ України № 59 від 05.02.2007 р., тобто не переглядалися протягом 15 років.

Наприклад, як зазначено у листі ДУ “Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України” згідно “Клінічного протоколу третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на шизофренію, шизотиповий і маячні розлади у дорослому віці” 2020 року, розробленого фахівцями ГО “Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України” в умовах України процес лікування передбачає такі етапи: активної терапії, стабілізуючої терапії та профілактичної (підтримувальної) терапії.

На етапі активної терапії медикаментозне лікування треба розпочинати якомога раніше. Психомоторне збудження має бути усунене протягом максимально короткого терміну. Психомоторне збудження, яке триває на фоні терапії понад 48 годин, є підставою для перегляду поточної терапевтичної тактики. На етапі активної терапії перевагу надають антипсихотичним засобам другого покоління, починаючи з мінімальних доз, передбачених інструкціями, із поступовим їх збільшенням до досягнення бажаної терапевтичної реакції. На початку терапії рекомендовано призначити один антипсихотичний засіб. За відсутності терапевтичного ефекту протягом чотирьох тижнів треба перейти до іншого антипсихотичного засобу або підсилити дію використовованого антипсихотичного засобу, призначивши психотропний лікарський засіб іншого класу. Тривалість першого етапу терапії - 8-12 тижнів.

Після досягнення очікуваних результатів активного лікування, на етапі стабілізуючої терапії можна знизити дозу антипсихотичного засобу з метою підвищити рівень соціального функціонування пацієнта. У разі неможливості дотримання режиму терапії рекомендується призначити депо-препарати або антипсихотичні засоби пролонгованої дії. Тривалість етапу стабілізуючої терапії - не менше як 6 місяців.

На етапі профілактичної (підтримувальної) терапії рекомендовано мінімальні терапевтично ефективні дози антипсихотичних засобів, що були застосовані на попередніх етапах терапії. Тривалість профілактичного етапу терапії визначається індивідуально. Фармакотерапія при шизофренії, шизотипових та інших психотичних розладах базується на використанні антипсихотичних засобів, як додаткову терапію використовують антидепресанти, анксиолітики, транквілізатори, снодійні.

Вибір антипсихотичного засобу: загальнодоступний антипсихотичний засіб вважають препаратом вибору, якщо немає чітких переваг між наявними сьогодні схемами терапії. За винятком клозапіну, немає жодних відмінностей між антипсихотичними засобами щодо ефективності, тому доцільно підбирати антипсихотичний засіб, у якого найкраща переносимість.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні оланзапіну для лікування шизофренії буде від’ємним та становитиме -1 282 766,15 грн, враховуючи заявлені додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), та від’ємну різницю витрат. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні заявлена медична технологія є домінуючою, оскільки витрати на заявлену медичну технологію є меншими, ніж на медичну технологію порівняння, а різниця у доданих роках життя, скоригованих за якістю, – додатною.

Показник ICER розраховувався заявником на основі оптово-відпускну ціни на оланзапін з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) та податку на додану вартість

(7%). Задекларована наказом МОЗ України від 24.02.2021 № 334 оптово-відпускна ціна на оланзапін становить 442,95 грн за упаковку (таблетки по 10 мг оланзапіну, №30).

Розраховане заявником значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) і, відповідно, висновок заявника щодо результатів аналізу ефективності витрат не є коректними та потребують перегляду, адже перехресна зміна схем лікування створює значну невизначеність та унеможлиблює достовірний розрахунок ICER для оланзапіну порівняно з рисперидоном.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Дані щодо ефективності витрат

Надана заявником фармакоекономічна модель була побудована, використовуючи вхідні дані порівняльної клінічної ефективності та низку припущень з мережевого мета-аналізу, який представлений у розділі 11 “Economic model - cost-effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia” клінічної настанови NICE, 2014 щодо лікування шизофренії.

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “витрати-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування оланзапіну.

Вибір методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” заявник обґрунтував статистично значущою різницею в частоті загострень, показниках відмови від лікування через непереносимі побічні реакції та з інших причин (некомплаєнтність) при застосуванні оланзапіну порівняно з рисперидоном.

Фармакоекономічні розрахунки базуються на моделі марківського ланцюга з річними циклами та часовим горизонтом у 25 років. Заявником були враховані як прямі, так і непрямі медичні витрати.

Фармакоекономічна модель заявника передбачає 10 станів здоров'я: 5 “стабільних станів”, у яких пацієнти мають переважно негативні симптоми і живуть у суспільстві, 4 “гострих стани”, за яких пацієнтів госпіталізують при загостренні позитивних симптомів, і стан “смерть”. Для гіпотетичної когорти пацієнтів, які розпочали рух в моделі із застосування оланзапіну, другою лінією терапії був передбачений рисперидон, а третьою лінією терапії – клозапін. Відповідно для когорти пацієнтів, які почали рух в моделі із застосування рисперидону, другою лінією терапії передбачався оланзапін, а третьою – клозапін.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу оланзапіну за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: оланзапін Компаратор: рисперидон Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти, хворі на шизофренію обох статей, яким необхідне амбулаторне лікування антипсихотичними засобами другого покоління після купірування загострення хвороби в умовах стаціонару та підбору підтримувальної дози антипсихотичного засобу, а також пацієнти, у яких після відмови від терапії виникло загострення захворювання.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.

		<p>Часовий горизонт моделювання становить 25 років з огляду на хронічний характер захворювання та очікувану скорочену тривалість життя. Початковий середній вік пацієнтів було прийнято за 25 років.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: Мережевий мета-аналіз з клінічної настанови NICE, 2014 (ймовірність рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції, припинення лікування з інших причин впродовж 52 тижнів)</p> <p>Дані щодо безпеки: Lieberman et al. 2005²²</p> <p>Дані щодо корисності при обраних станах та зниження корисності при побічних явищах: Мережевий мета-аналіз з клінічної настанови NICE, 2014 (на основі шкали PANSS в дослідженні Lenert et al., 2004): Показники корисності</p> <ul style="list-style-type: none"> - корисність стану ремісія (стабільний) - 0,799 - корисність стану рецидив (загострення, госпіталізація) - 0,67 <p>Показники корисності розраховані заявником з урахуванням зменшення корисності через побічні реакції: Заявлена медична технологія (оланзапін):</p> <ul style="list-style-type: none"> - корисність стану ремісія (стабільний) - 0,796 - корисність стану рецидив (загострення, госпіталізація) - 0,665 <p>Медична технологія порівняння (рисперидон):</p> <ul style="list-style-type: none"> - корисність стану ремісія (стабільний) - 0,798 - корисність стану рецидив (загострення, госпіталізація) - 0,669 <p>За результатами економічної оцінки, у межах 25-річного часового горизонту було отримано результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12,646 QALY для оланзапіну; ● 12,644 QALY для рисперидону. <p>Застосування оланзапіну забезпечує додаткові 0,002 QALY для дорослих пацієнтів з шизофренією порівняно з рисперидоном, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p><i>Витрати на рік лікування одного пацієнта лікарським засобом оланзапін становлять 6 343,12 грн, а лікарським засобом рисперидон - 5 978,67 грн.</i></p> <p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <p>Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на лікарські засоби (оланзапін, рисперидон, клозапін);

²²Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209–1223.

		<ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на діагностичні процедури, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; ● Витрати на лікування побічних реакцій; ● Витрати на госпіталізацію (лікування рецидиву шизофренії в умовах стаціонару лікувального закладу). <p>Непрямі витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Потенційна втрата ВВП країни за період стаціонарного лікування хворого на шизофренію працездатного віку; ● Оплата листків непрацездатності за період стаціонарного лікування пацієнта працездатного віку. <p>Вартість оланзапіну розрахована на основі оптово-відпускної ціни (ОВЦ) на оланзапін, що становить 442,95 грн (ТН Золафрен; таблетки по 10 мг оланзапіну; №30), відповідно до наказу МОЗ України від 24.02.2021 №334.</p> <p>Вартість рисперидону розраховано на основі оптово-відпускної ціни (ОВЦ) на рисперидон, що становить 245,00 грн (ТН Рисперон; таблетки по 2 мг рисперидону; №30) та 295,00 грн (ТН Рисперон; таблетки по 4 мг рисперидону; №30), відповідно до наказу МОЗ України від 25.01.2021 №116.</p> <p>Заявником була врахована гранична постачальницько-збутова надбавка (10%) та податок на додану вартість (7%) для всіх лікарських засобів.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену інтервенцію на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: 197 872,44 грн Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання 25 років із дисконтуванням 3%: 200 399,99 грн Різниця витрат: -2 527,55 грн</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● -1 282 766,15 грн/QALY (визначено заявником як домінуюча технологія) <p>Аналіз чутливості</p> <p>В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості, а результати аналізу представлені у вигляді діаграми торнадо. Були змінені ключові параметри, а саме ціни на лікарські засоби (+/-10%), їх дозування, виключення непрямих витрат, альтернативні значення показників корисності, ставка дисконтування. Висновком заявника за результатами аналізу чутливості є те, що оланзапін залишається домінуючою технологією порівняно з рисперидоном.</p> <p><i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, тому неможливо підтвердити висновок заявника про невизначеність результатів аналізу ефективності та витрат.</i></p>

5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>1. Клінічні дослідження представлені у настанові NICE, 2014, використовували різні підходи для визначення рецидиву шизофренії, що вплинуло на оцінку показників частоти рецидивів при проведенні економічних та порівняльних досліджень. Щорічна ймовірність рецидиву при відсутності лікування (після припинення терапії з інших причин) прирівнювалась до лікування плацебо, за винятком першого року після припинення лікування. Для цього року більш висока ймовірність рецидиву була оцінена з урахуванням даних, зазначених у дослідженні Viguera et al., 1997.</p> <p>2. Пацієнтам, які отримують антипсихотичні засоби третьої лінії, в умовах моделі не передбачено припинити застосування лікарського засобу через побічні реакції або з інших причин, тобто всі пацієнти залишатимуться на антипсихотичних засобах третьої лінії до моменту переходу у стан “смерть” або до кінця горизонту моделювання.</p> <p>3. Клінічні дані щодо рецидивів і припинення лікування були взяті з досліджень з часовими горизонтами 26-104 тижні та екстрапольовані на пожиттєвий горизонт моделювання.</p> <p>4. У пацієнтів, які припиняли лікування через побічні реакції або з інших причин, не передбачалося рецидиву упродовж решти часу циклу, протягом якого відбулося припинення терапії.</p> <p>5. Пацієнти, які зазнали загострення (рецидиву) і потрапили в стаціонар, припиняють застосування підтримувальної терапії, оскільки в цей період часу вони отримують лікування гострої фази захворювання. Вищезазначені припущення були застосовані у клінічній настанові NICE, 2014 в частині мета-аналізу, результати якого були використані заявником у заявленій фармакоеконічній моделі.</p> <p>6. Даних щодо втрати працездатності хворих на шизофренію недостатньо для достовірної оцінки непрямих витрат під час гострої фази (загострення) шизофренії у пацієнтів.</p>
---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

За розрахунками заявника оланзапін забезпечує додаткові 0,002 QALY порівняно з рисперидоном, а сукупні витрати на заявлену медичну технологію (197 872,44 грн) є меншими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (200 399,99 грн). Отже, заявником встановлено, що оланзапін є домінуючою технологією порівняно з рисперидоном в якості підтримувального лікування пацієнтів, хворих на шизофренію.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Фармакоеконічна модель заявника була побудована, використовуючи вхідні дані порівняльної клінічної ефективності та низку припущень з клінічної настанови NICE, 2014. Тим не менше, під час адаптації фармакоеконічної моделі до умов України заявником було використано перехресну зміну схем лікування. Модель заявника припускає порівняння двох схем лікування:

*інтервенція - послідовне застосування оланзапіну, рисперидону та клозапіну;
компаратор - послідовне застосування рисперидону, оланзапіну та клозапіну.*

В описі до фармакоеконічної моделі зазначено, що розгляд трьох ліній лікування в структурі моделі не мав на меті оцінку або рекомендації конкретної послідовності застосування лікарських засобів, а модель покликана оцінити відносну економічну ефективність лише першої лінії терапії. Також заявником було вказано, що зміна лікарських засобів (лінії терапії) у моделі

мала на меті оцінку відсутності ефективності (виражене частотою рецидивів), непереносимості (виражене частотою припинення лікування через побічні реакції) і некомплаєнтністю пацієнта (вираженою частотою припинення лікування з інших причин), майбутніх витрат і результатів для здоров'я, а також представити більш реалістичну послідовність подій, пов'язаних з лікуванням хворих на шизофренію.

Обидва ці припущення повністю відповідають клінічній настанові NICE, 2014, але їх було некоректно інтерпретовано заявником у процесі розробки моделі. Економічна модель з клінічної настанови NICE, 2014 також включає 10 станів здоров'я та три лінії терапії, які відрізняються від заявлених у досьє: антипсихотичні засоби другого покоління - антипсихотичні засоби першого покоління (лише галоперидол) - флюпентиксол. Антипсихотичним засобом першого покоління було обрано лише галоперидол, адже жодних даних щодо інших антипсихотичних засобів першого покоління не було включено до мережевого мета-аналізу настанови. Також було зазначено, що доказові дані клінічної ефективності для інших антипсихотичних засобів першого покоління існують, але не були визначені, адже настанова фокусується на клінічних дослідженнях антипсихотичних засобів другого покоління. Невключення кветіапіну та інших антипсихотичних засобів першого покоління визначено в настанові як обмеження аналізу.

Таким чином, проведений експертами NICE мережевий мета-аналіз у вигляді непрямого (змішаного) порівняння схем лікування мав на меті порівняння всіх доступних антипсихотичних засобів між собою в умовах системи охорони здоров'я Великобританії, а галоперидол та флюпентиксол були додані в якості наступних ліній терапії з метою представити більш реалістичну послідовність подій, пов'язаних з лікуванням хворих на шизофренію, а також врахування витрат, які виникають впродовж всього клінічного маршруту пацієнта. Також, у пункті 3.2 Висновку вказано, що за результатами альтернативного пошуку уповноваженим органом було знайдено вторинні джерела інформації (систематичні огляди), що містять результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону. Як зазначено у Настанові непряме порівняння рекомендується при відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається, та компаратор (прямі дослідження). У разі наявності прямих досліджень (англ. head-to-head studies) високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості, тобто є більш релевантними в контексті обґрунтування доцільності включення оланзапіну до Національного переліку основних лікарських засобів.

Отже, уповноважений орган вважає за доцільне використання вхідних даних з джерел, що містять більш релевантні дані в контексті прямого порівняння оланзапіну та рисперидону. При цьому, за умов використання вхідних даних порівняльної клінічної ефективності та припущень з клінічної настанови NICE, 2014, порівняння оланзапіну та рисперидону між собою можливе при однакових наступних лініях терапії, інакше це створює значну невизначеність та унеможливорює достовірний розрахунок ICER.

Додатково зазначаємо, що аналіз чутливості, який був визначений заявником як багатофакторний не є таким, адже не дозволяє оцінити вплив одночасно всіх параметрів моделі та не відповідає методологічним підходам до проведення багатофакторного (ймовірнісного) аналізу. Тобто, не містить ймовірнісного розподілу обраних параметрів та генерування ітерацій оцінок витрат та ефективності (значень ICER). Варто зауважити, що представлений аналіз чутливості містить ознаки однофакторного аналізу чутливості, але, відповідно до вищезазначених зауважень, неможливо підтвердити висновок заявника про невизначеність результатів аналізу ефективності та витрат.

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету оланзапіну порівняно з рисперидоном впродовж наступних 5 років на підставі недисконтованих змодельованих медичних витрат.

Заявником були використані ретроспективні дані захворюваності Центру медичної статистики МОЗ України та ДУ “Центр психічного здоров’я і моніторингу наркотиків та алкоголю МОЗ України” з метою моделювання кількості осіб з вперше встановленим діагнозом шизофренія, яким було розпочате надання амбулаторної психіатричної допомоги у 2008-2020 році та здійснено прогноз на 2022-2026 роки, застосовуючи логарифмічний тренд в регресійній моделі. Таким чином, орієнтовна кількість хворих, які будуть потребувати застосування оланзапіну в якості підтримувальної терапії шизофренії у рамках системи охорони здоров’я України протягом 2022-2026 років, становитиме від 2124 осіб у 2022 році до 10250 осіб (кумулятивна кількість, спрогнозована на 5 років) у 2026 році.

В досє представлено три сценарії впливу на показники бюджету. Сценарій 1 відображає поточну ситуацію, коли респеридон є найпоширенішою клінічною практикою в контексті лікування шизофренії. Сценарій 2 передбачає застосування оланзапіну у 100% пацієнтів, хворих на шизофренію. Сценарій 3 відображає поступовий перехід з респеридону на оланзапін з приростом на 20% пацієнтів щороку.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій, що розраховані заявником, представлено в таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом	2124	4209	6257	8270	10250
Діючий сценарій (сценарій 1) – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	2124	4209	6257	8270	10250
Діючий сценарій (сценарій 1) – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0
Новий сценарій (сценарій 2) – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій (сценарій 2) – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	2124	4209	6257	8270	10250

Новий сценарій (сценарій 3) – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	1699	2950	3769	4172	4172
Новий сценарій (сценарій 3) – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	425	1259	2488	4098	6078
Загальні витрати (діючий сценарій), грн	33 217 277,79	62 762 624,54	89 841 645,43	117 099 488,47	142 918 680,06
Загальні витрати (сценарій 2), грн	27 498 478,51	56 330 146,53	83 873 287,68	110 566 907,86	136 088 955,76
- з них витрати на оланзапін, грн	6 016 524,79	11 163 474,65	16 368 088,86	20 812 722,15	24 585 961,11
- з них інші прямі медичні витрати, грн	12 988 898,52	25 330 909,71	38 228 602,53	51 779 261,77	65 297 937,27
Загальні витрати (сценарій 3), грн	32 073 517,94	60 353 370,32	86 281 574,64	112 293 864,59	136 826 298,59
- з них витрати на оланзапін, грн	1 203 304,96	3 413 905,31	6 626 293,10	10 672 866,09	15 408 240,83
- з них інші прямі медичні витрати, грн	15 188 270,27	27 190 309,44	39 359 883,24	52 560 890,65	65 564 430,35
Вплив на бюджет (економія) (сценарій 2), грн	1 143 759,86	2 409 254,22	3 560 070,79	4 805 623,88	6 092 381,48
Вплив на бюджет (економія) (сценарій 3), грн	5 718 799,28	6 432 478,01	5 968 357,76	6 532 580,61	6 829 724,30

В результаті моделювання впливу на показники бюджету заявником було визначено, що застосування всіх трьох сценаріїв для хворих на шизофренію (2124 пацієнти у 2022 р., 10250 — у 2026 р.) матиме великий вплив на бюджет – 445 839 716,30 грн, 414 357 776,34 грн і 427 828 626,08 грн відповідно для Сценаріїв 1, 2 і 3.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Заявником було надано аналіз впливу на показники бюджету, а саме три сценарії, що були розраховані на підставі недисконтованих змодельованих сукупних витрат (прямих медичних і непрямих), тобто були отримані за результатами фармакоеконічного моделювання. Сценарій 1 (діючий сценарій) передбачає, що рисперидон є наразі найпоширенішою клінічною практикою в контексті лікування шизофренії. В той же час, застосування оланзапіну в якості наступної (другої) лінії терапії в діючому сценарії також передбачено. І навпаки, Сценарій 2 та Сценарій 3 (новий сценарій) містять у собі витрати на рисперидон в якості наступної (другої) лінії терапії. При цьому, припущення, що розгляд трьох ліній лікування в структурі моделі не мав не меті оцінку або рекомендації конкретної послідовності застосування лікарських засобів, а модель покликана оцінити відносну економічну ефективність лише першої лінії терапії, є

нерелевантним з точки зору оцінки потенційного фінансового впливу від закупівель оланзапіну. Тобто, у поточній редакції досьє неможливо виокремити витрати саме на оланзапін та рисперидон в сценаріях, що порівнюються.

Зазначаємо, що для визначення передбачуваного щорічного впливу на показники бюджету з метою оцінки потенційного фінансового впливу нових лікарських засобів, витрати на заявлений лікарський засіб, виокремлені від інших прямих медичних витрат, рекомендовано порівнювати зі шкалою оцінки впливу на бюджет.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Вибір компаратора у досьє є послідовним, обґрунтованим та методологічно коректним. Дані щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу в досьє надано некоректно.

За результатами державної ОМТ виявлено методологічно некоректне проведення та представлення результатів пошуку джерел порівняльної клінічної ефективності оланзапіну порівняно з рисперидоном для лікування пацієнтів із шизофренією.

Метою пошукової стратегії у досьє були прямі порівняльні клінічні дослідження застосування оланзапіну та рисперидону, у т. ч. РКД, що тривають. Критеріями включення були дорослі хворі на шизофренію, які отримували підтримувальну чи амбулаторну терапію пероральними формами оланзапіну чи рисперидону. За результатами перевірки знайдених публікацій (73 публікації) заявником не було виявлено релевантних досліджень застосування оланзапіну порівняно із рисперидоном для підтримувальної терапії шизофренії. Додатково заявником був проведений пошук вторинних джерел інформації, всі виявлені 56 вторинних джерел інформації були відхиленні заявником.

Серед знайдених джерел інформації не було виявлено клінічну настанову NICE, 2014, в якій надано клінічні рекомендації щодо лікування та ведення пацієнтів із психозом та шизофренією. Як зазначено у клінічній настанові NICE, 2014 клінічні рекомендації – це систематично розроблені твердження, які допомагають клініцистам та користувачам послуг приймати рішення про відповідне лікування для конкретних станів та отримані враховуючи найкращі наявні доказові дані із використанням заздалегідь визначених, систематичних методів для виявлення та оцінки докази, що стосуються конкретного стану, про який йдеться. Клінічна настанова NICE, 2014 була надана заявником у пункті 6 досьє відповідно до вимог Порядку, а саме в частині відомостей щодо наявності заявленого лікарського засобу за показанням, зазначеним у заяві, у міжнародних клінічних настановах та настановах наукових товариств іноземних країн.

В той же час у клінічній настанові NICE, 2014 не зазначено, що клінічні рекомендації мали на меті представити порівняльну клінічну ефективність оланзапіну (заявленого лікарського засобу у досьє) та рисперидону (компаратор, визначений у досьє) в якості підтримувальної терапії у хворих на шизофренію. Незважаючи на це, результати мережевого мета-аналізу клінічної настанови NICE, 2014 щодо рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції та припинення лікування з інших причин, опублікованого у розділі 11 “Economic model - cost-effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia” були надані заявником у клінічному розділі досьє. Необхідно зауважити, що у досьє кінцевими клінічними точками були рецидив, госпіталізація, ефективність, безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість.

У мережевий мета-аналіз клінічної настанови NICE, 2014 щодо рецидивів, припинення лікування через непереносимі побічні реакції та припинення лікування з інших причин було включено 17 РКД, з них було лише 1 РКД (Tran et al., 1997) з прямим порівнянням оланзапіну та рисперидону. Інтервенціями в мережевому мета-аналізі були як антипсихотичні засоби першого

покоління, так і антипсихотичні засоби другого покоління, а компаратором був будь-який відповідний антипсихотичний засіб або плацебо. Звертаємо увагу, що в публікації Tran et al., 1997 відсутня інформація щодо визначеної у досьє кінцевої клінічної точки щодо рецидиву. У фармакоекономічну модель, представлену у досьє, було включено результати мережевого мета-аналізу, враховуючи дані 17 РКД, а не результатів прямого порівняння оланзапіну та рисперидону.

Уповноваженим органом була розроблена додатково власна стратегія пошуку з метою пошуку вторинних джерел інформації. За результатами альтернативного пошуку було знайдено систематичні огляди, які містять результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону.

При верифікації даних щодо виникнення побічних реакцій при прийомі оланзапіну порівняно з рисперидоном уповноваженим органом була виявлена невідповідність між інформацією, наведеною у досьє та у публікаціях.

Відсутнє обґрунтування вибору дослідження САПЕ, представленого в публікації Lieberman et al., 2005 серед інших відібраних заявником публікацій, для надання порівняльної безпеки оланзапіну та рисперидону. При вилученні даних з публікації Lieberman et al., 2005, заявник врахував не всі побічні реакції, які частіше зустрічаються у групі оланзапіну порівняно з рисперидоном та некоректно інтерпретував у досьє припинення лікування через розвиток екстрапірамідних ефектів та седації.

Як зазначено у Настанові, яка згідно пункту 4 Порядку є нормативним документом, що містить рекомендації щодо проведення державної ОМТ з урахуванням випадків, підстав для її проведення та (або) виду заявленої медичної технології тощо та затверджена наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593, результати порівняльної клінічної ефективності та безпеки мають бути представлені результатами лікування із використанням досліджуваного лікарського засобу та лікарського засобу порівняння для певної категорії пацієнтів за конкретним показанням на основі прямого порівняння оланзапіну (заявлений лікарський засіб) та рисперидону (заявлений у досьє компаратор) на основі самостійно проведеного систематичного огляду чи мета-аналізу, вже опублікованого систематичного огляду чи мета-аналізу або одного клінічного дослідження, а непряме порівняння рекомендується застосовувати лише при відсутності відповідних досліджень, які безпосередньо порівнюють лікарський засіб, що вивчається, та компаратор. У разі наявності прямих досліджень (англ. head-to-head studies) високої методологічної якості, прямі порівняння є кращими, оскільки містять високий рівень доказовості.

Отже, в аналізі ефективності витрат заявником було використано вхідні дані порівняльної клінічної ефективності (ймовірності рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції, припинення лікування з інших причин впродовж 52 тижнів) з клінічної настанови NICE, 2014, яка мала на меті порівняння всіх доступних антипсихотичних засобів між собою в умовах системи охорони здоров'я Великобританії, а не прямого порівняння оланзапіну та рисперидону. Враховуючи наявність даних про результати прямого порівняння, застосування вищевказаних ймовірностей та інших припущень з клінічної настанови NICE, 2014, а також перехресної зміни схем лікування в досьє, не є коректним, тому неможливо однозначно визначити наявність або відсутність економічних переваг застосування оланзапіну порівняно з рисперидоном у поточній редакції досьє.

Розрахунки орієнтовної кількості хворих, які будуть потребувати застосування оланзапіну в якості підтримувальної терапії шизофренії у рамках системи охорони здоров'я України протягом 2022-2026 років, є коректними. В той же час, результати проведеного заявником аналізу впливу на показники бюджету не можна вважати коректними, враховуючи фактори, що були описані в підпункті 3 пункту 3 Висновку в частині оцінки результатів аналізу ефективності витрат, а саме в контексті значень недисконтованих змодельованих сукупних витрат як для заявленої медичної технології, так медичної технології порівняння.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я:

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу оланзапін за показанням лікування шизофренії щодо можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів у розділ XXIV. Лікарські засоби для лікування психічних і поведінкових розладів, 1. Лікарські засоби, що застосовуються при психотичних розладах.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Цільовою популяцією є дорослі хворі на шизофренію обох статей, яким необхідне амбулаторне лікування антипсихотичними засобами другого покоління після купірування загострення хвороби в умовах стаціонару та підбору підтримувальної дози оланзапіну. Лікарським засобом порівняння було обрано рисперидон, який включено до Національного переліку. Клінічними точками в пошуковій стратегії заявника були рецидив, госпіталізація, ефективність, безпека, якість життя, тривалість життя з поправкою на якість.

Метою пошукової стратегії заявника були рандомізовані клінічні дослідження (РКД), а вторинні джерела інформації (систематичні огляди та/або мета-аналізи) були оцінені додатково. Всі знайдені публікації (РКД та вторинні джерела) були відхилені заявником. У клінічному розділі досьє щодо порівняльної клінічної ефективності наведені результати мережевого мета-аналізу розділу 11 “Economic model - cost-effectiveness of pharmacological interventions for people with schizophrenia” клінічної настанови Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги “PSYCHOSIS and Schizophrenia in adults. The NICE guideline on treatment and management — updated edition 2014” (клінічна настанова NICE, 2014), але за результатами пошукової стратегії заявника клінічна настанова NICE, 2014 не була знайдена.

У досьє були представлені показники ймовірності рецидиву, припинення лікування через непереносимі побічні реакції і припинення лікування з інших причин упродовж 52 тижнів, отримані за результатами непрямого (змішаного) порівняння методів лікування шизофренії з клінічної настанови NICE, 2014 за даними 17 РКД, з яких лише 1 РКД (Tran et al., 1997) містило результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону. У публікації Tran et al., 1997 відсутня інформація щодо визначеної у досьє кінцевої клінічної точки щодо рецидиву.

Клінічна настанова NICE, 2014 мала на меті порівняння всіх доступних антипсихотичних засобів між собою, а не прямого порівняння оланзапіну та рисперидону. Отже, заявлені у досьє результати порівняльної клінічної ефективності лікарського засобу оланзапін з рисперидоном надано некоректно. Зазначаємо, що за результатами власної стратегії пошуку уповноваженого органу, враховуючи пошукові терміни зазначені у досьє, було знайдено систематичні огляди, які містять результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону.

При верифікації даних щодо виникнення побічних реакцій при прийомі оланзапіну порівняно з рисперидоном, уповноваженим органом була виявлена невідповідність між інформацією, наведеною у досьє та даними зі знайдених та відібраних заявником публікацій.

Враховуючи наявність доказових даних про результати прямого порівняння оланзапіну та рисперидону, тобто порівняльної клінічної ефективності досліджуваних лікарських засобів, застосування вхідних даних порівняльної клінічної ефективності з клінічної настанови NICE, 2014 у фармакоеконічному аналізі не є коректним. Беручи до уваги те, що результати аналізу впливу на показники бюджету розраховані на підставі недисконтованих змодельованих сукупних витрат, тобто за результатами фармакоеконічного аналізу, а застосування перехресної зміни схем лікування є нерелевантним з точки зору оцінки потенційного фінансового впливу від закупівель оланзапіну, неможливо однозначно визначити наявність або відсутність економічних переваг застосування оланзапіну порівняно з рисперидоном у поточній редакції досє.

За результатами проведеної державної ОМТ заявнику рекомендовано актуалізувати дані щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки, фармакоеконічного аналізу та аналізу впливу на показники бюджету заявленого лікарського засобу (оланзапін) порівняно з обраним компаратором (рисперидон) для лікування пацієнтів із шизофренією, яким необхідне амбулаторне лікування антипсихотичними засобами другого покоління після купірування загострення хвороби в умовах стаціонару та підбору підтримувальної дози оланзапіну.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.