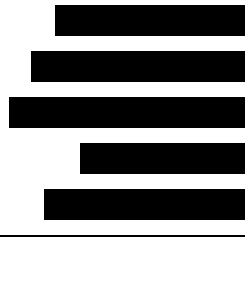
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ASENAPINA W TERAPII SKOJARZONEJ W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH EPIZODÓW MANII W PRZEBIEGU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ TYPU I PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Wersja 1.00



HTA consulting

SPIS TREŚCI

Streszczenie **6**

1. Wprowadzenie do analizy **9**

1.1. Problem zdrowotny 9

1.2. Definicja 9

1.3. Epidemiologia 9

1.4. Kryteria diagnostyczne 9

1.4.1. DSM-IV 9

1.4.2. ICD-10 10

1.5. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej 10

1.6. Przebieg i rokowanie 11

1.7. Stan aktualny 12

1.7.1. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego (NFZ) 12

1.8. Interwencja oceniana – Sycrest® (asenapina) 14

1.9. Interwencje alternatywne 15

1.9.1. Olanzapina 15

1.9.2. Arypiprazol 17

1.9.3. Kwetiapina 18

1.9.4. Rysperydon 19

1.9.5. Zyprazydon 20

1.10. Założenia analizy 22

2. Metodyka i dane źródłowe **24**

2.1. Cel analizy 24

2.2. Populacja docelowa 24

2.3. Perspektywa analizy 24

2.4. Horyzont czasowy analizy 24

2.5. Źródła danych 25

2.5.1. Populacja 25

2.5.2. Udziały leków w rynku 27

2.6. Forma analizy 33

2.7. Sposób przeprowadzenia analizy 33

2.8. Analiza wrażliwości 35

2.9. Koszty 35
2.9.1. Leki 35
2.9.2. Dawkowanie i długość terapii 37
2.9.3. Grupy limitowe 38
3. Wyniki 40
3.1. Wyniki - opcja populacyjna 40
3.1.1. Liczebność populacji 40
3.1.2. Scenariusz aktualny 41
3.1.3. Scenariusz prognozowany 41
3.1.4. Wydatki inkrementalne 42
3.1.5. Analiza wrażliwości 42
3.2. Wyniki - opcja sprzedażowa 45
3.2.1. Scenariusz aktualny 45
3.2.2. Scenariusz prognozowany 45
3.2.3. Wydatki inkrementalne 46
3.2.4. Analiza wrażliwości 46
4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia 49
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych 49
4.2. Aspekty etyczne i społeczne 49
5. Podsumowanie 51
6. Wnioski 53
7. Ograniczenia 54
8. Dyskusja 56
9. Bibliografia 58
10. Spis elementów 61

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Analiza ekonomiczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARIMA	Zintegrowany model autoregresyjny *(Autoregressive Integrated Moving Average Model)*
b. d.	Brak danych
ChAD	Choroba afektywna dwubiegunowa
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka *(Daily Defined Dose)*
IPiN	Instytut Psychiatrii i Neurologii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest® (asenapina w terapii skojarzonej) w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub jako nietolerancja leku.

Metodyka Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki) w trzyletnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

Docelową populację stanowiły osoby dorosłe, doświadczające umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana, wymagające zastosowania terapii skojarzonej.

Analizę oparto na danych populacyjnych (na podstawie odnalezionych źródeł, w tym danych Instytutu Psychiatrii i Neurologii, dane Głównego Urzędu Statystycznego, oraz danych z badań RTC włączonych do analizy klinicznej - służących wyznaczeniu odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie) oraz na danych sprzedażowych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, prezentując wyniki dla dwóch schematów szacowania potencjalnych wydatków płatnika (opcja populacyjna oraz opcja sprzedażowa). Udziały preparatu Sycrest® w scenariuszu prognozowanym estymowano na podstawie historycznych danych dotyczących zajmowania rynku przez arypiprazol – lek o podobnych efektach, leczenia, działaniach niepożądanych oraz cenie zbytu. W związku z powyższym przyjęto także, że arypiprazol będzie lekiem wypieranym przez asenapinę w pierwszej kolejności. W analizie założono oddzielną grupę limitową dla asenapiny. Przeprowadzono symulację, w której ceny detaliczne i limity zmieniają się co dwa miesiące, począwszy od stycznia 2013 uzyskując wydatki poniesione przez płatnika – osobno dla scenariusza aktualnego i prognozowanego.

Wyniki Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina jest stosowana obecnie jest bliska zeru ze względu na niedawne pojawienie się leku na rynku polskim. Jej wielkość oszacowano na [redacted] pacjentów w roku.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina może być zastosowana zgodnie z jej wskazaniami obliczono na [redacted] pacjentów w ciągu roku, natomiast liczbę pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na [redacted] pacjentów.

Faktyczną liczebność populacji, w której zgodnie z prognozą (przeprowadzoną w oparciu o dane o historycznej sprzedaży arypiprazolu) asenapina będzie stosowana wynosi [redacted]

[redacted].

Wydatki w scenariuszu aktualnym

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem epizodów manii w przebiegu ChAD typu I u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w przypadku braku decyzji o wprowadzeniu preparatu Sycrest® na wykaz leków refundowanych wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. Koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Wydatki w scenariuszu prognozowanym

Prognozowane wydatki płatnika publicznego przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku (w tym wydatki przeznaczone na asenapinę [redacted]). Wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku (koszt asenapiny w wysokości [redacted]).

Wydatki inkrementalne

[redacted]. [redacted] wyniki inkrementalne daje podejście sprzedażowe analizy: przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® wydatki [redacted] Prognoza kosztów uzyskana przy podejściu sprzedażowym jest obarczona mniejszą niepewnością niż rezultaty otrzymane metodą populacyjną ze względu na mniejszą liczbę niepewnych parametrów i założeń koniecznych do jej przeprowadzenia.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje na znaczną niepewność oszacowania, jakie stanowi opcja populacyjna obliczeń. Brak jednoznacznych danych na temat dawkowania i długości terapii powoduje znaczne rozbieżności w wynikach w miarę przyjmowania różnych źródeł danych. Scenariusz maksymalny analizy [redacted]. Scenariusz minimalny w opcji obliczeniowej populacyjnej[redacted]. Minimalnym scenariuszem analizy sprzedażowej jest [redacted].

Wnioski

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Sycrest® ze środków publicznych spowoduje prawdopodobnie [redacted] Testowane w ramach analizy wrażliwości różne źródła danych dotyczących dawkowania preparatów stosowany w leczeniu epizodów manii wskazywały [redacted].

Analiza wrażliwości wykazała znaczny rozrzut wyników w przypadku oszacowań opartych na liczebności populacji docelowej, w związku z czym tego typu obliczenia traktować należy ze znaczną ostrożnością. Przeprowadzona dodatkowo analiza sprzedażowa wskazywała [redacted], a jej wyniki były bardziej stabilne, co sugeruje większą wiarygodność oszacowania sprzedażowego.

Decyzja o refundacji preparatu Sycrest® pozwoli zwiększyć liczbę dostępnych dla pacjenta opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia bądź nietolerancji wcześniejszego leczenia.

Decyzja ta nie wpłynie też na system opieki zdrowotnej, jako że nie wymaga specjalnych warunków podania ani dodatkowych metod monitorowania terapii czy leczenia działań niepożądanych ani zmian organizacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Problem zdrowotny

1.2. Definicja

Choroba afektywna dwubiegunowa to zaburzenie polegające na cyklicznych zmianach nastroju ze stanów skrajnie pobudzonych do stanów depresyjnych, z występującymi pomiędzy nimi okresami remisji. Cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej, odróżniającą ją od choroby afektywnej jednobiegunowej, jest występowanie epizodów manii lub hipomanii. [1]

1.3. Epidemiologia

Choroba afektywna dwubiegunowa jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Badania epidemiologiczne wskazują, że w ciągu życia ChAD typu I rozwija się u 1% populacji, z porównywalną częstością u kobiet i u mężczyzn. [1] Przegląd badań epidemiologicznych pochodzących z krajów pozaeuropejskich wskazuje, że rozpowszechnienie ChAD waha się od 0,3% do 1,5%. [2] Z kolei w badaniach obejmujących populację europejską częstość schorzenia mieściła się w granicach od 0,1% do 2,4%. [3–6] Rozpowszechnienie ChAD typu I w Europie waha się natomiast od 0,3% do 1%.

1.4. Kryteria diagnostyczne

Diagnoza ChAD w początkowych etapach choroby, szczególnie po pierwszym epizodzie, jest obarczona dużą niepewnością. Często również współwystępują inne zaburzenia, takie jak stany lękowe, dysfunkcje związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, czy też zaburzenia osobowości.

Kryteria diagnostyczne ChAD określono zarówno w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10), jak również w klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV). [1] Z uwagi na różnice pomiędzy oboma systemami klasyfikacji, poniżej zaprezentowano każdy z nich oddzielnie.

1.4.1. DSM-IV

Według kryteriów DSM-IV wśród zaburzeń dwubiegunowych wyróżnia się typ I, typ II oraz cyklotymię.

Rozpoznanie ChAD typu I wymaga wystąpienia przynajmniej jednego epizodu manii lub stanu mieszanego. Pacjenci z tym zaburzeniem często doświadczają również jednego lub więcej epizodów depresji, jednak nie jest to warunek konieczny do postawienia diagnozy. Dotkliwość epizodów może być klasyfikowana jako łagodna, umiarkowana, poważna bez objawów psychotycznych, poważna z objawami psychotycznymi, w częściowej remisji, w pełnej remisji, z cechami katatonii. Wyróżnia się również postać poporodową ChAD.

Rozpoznanie ChAD typu II wymaga doświadczenia przynajmniej jednego epizodu poważnej depresji i przynajmniej jednego hipomanii. Pojawienie się epizodu manii wyklucza diagnozę tego typu choroby. Pozostałe charakterystyki są identyczne jak dla typu I.

Cyklotymia opisuje chroniczne zaburzenia nastrojów uwzględniające zarówno okresy depresji, jak i hipomanii. Epizody depresji pod względem ciężkości oraz czasu trwania nie mogą spełniać kryteriów epizodu dużej depresji. Objawy hipomanii mogą się w pełni manifestować. Zmiany nastroju powinny trwać minimum 2 lata (lub co najmniej 1 rok w przypadku dzieci i młodzieży) oraz muszą być źródłem znacznego upośledzenia funkcjonowania. [1, 7]

1.4.2. ICD-10

Choroba afektywna dwubiegunowa według klasyfikacji ICD-10 (F-31.0-31.9) charakteryzuje się wystąpieniem dwóch lub większej liczby epizodów, podczas których nastrój i poziom aktywności pacjenta są znacznie zmienione, a jeden z tych epizodów musi odpowiadać manii lub hipomanii. Pojedynczy epizod manii nie jest wystarczający do rozpoznania choroby. Warunkiem koniecznym jest pojawienie się u pacjenta innego epizodu związanego ze zmianami nastroju. Epizody mogą przybierać formę hipomanii, manii bez objawów psychotycznych, manii z objawami psychotycznymi, łagodnej lub umiarkowanej depresji, poważnej depresji bez objawów psychotycznych, poważnej depresji z objawami psychotycznymi lub stanów mieszanych. Kryteria ICD-10 nie rozróżniają typu II jako osobnej jednostki chorobowej. Cyklotymia (F-34) jest opisywana jako osobne zaburzenie dotyczące nastroju. [1, 8]

1.5. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej

Objawy choroby są zależne od epizodu, w trakcie którego znajduje się chory. Charakterystyczną cechą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest występowanie epizodów manii, jednak badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że częściej obserwuje się epizody depresji, których łączny czas trwania jest 3-krotnie dłuższy niż czas trwania epizodów manii. [9] Szacuje się, że chorzy z ChAD od 32% do ponad 50% czasu spędzają w okresach depresji. [10, 11] Pacjenci często nadużywają alkoholu lub innych substancji, co prowadzi do pogłębienia objawów i dodatkowo zwiększa ryzyko samobójstwa.

Nie ma kryteriów określających częstość występowania epizodów depresji i manii. Epizody mogą występować z różną częstotliwością i być przedzielone okresami pełnej lub tylko częściowej remisji. Część pacjentów cierpi na chorobę afektywną typu *rapid-cycling*, polegającą na częstym (≥4 epizody/rok) występowaniu epizodów depresji, manii, hipomanii lub epizodów mieszanych. Wyróżnia się nawet warianty *ultra-rapid* i *ultra-ultra-rapid* (ultradian), gdzie zmiany nastroju pojawiają się w przeciągu tygodni, a nawet w ciągu dnia. Pacjenci z chorobą typu *rapid-cycling* wydają się być bardziej oporni na leczenie, intensywniej odczuwają depresję i częściej nadużywają substancji psychoaktywnych. [1]

Oceny stanu klinicznego pacjentów dokonuje się przy użyciu skal takich jak:

- Young Mania Rating Scale (YMRS) - do oceny nasilenia objawów manii, [12]
- Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI–BP) – pozwalająca ocenić nasilenie zarówno epizodu manii jak i depresji, a także zakres ogólnej poprawy w wyniku leczenia, [13]
- Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) – do oceny nasilenia depresji,
- Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) – do oceny objawów pozytywnych (urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość), negatywnych (stępienie afektywne, wycofanie emocjonalne, zubożenie kontaktu, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i płynności konwersacji, stereotypowe myślenie), oraz ogólnych.

1.6. Przebieg i rokowanie

ChAD u większości pacjentów ma przebieg przewlekły, z nawrotami, których liczba wynosi średnio 10 w ciągu całego życia. Epizody manii i depresji często zlewają się ze sobą. Takie okresy są przedzielone fazami bezobjawowymi, po których następują kolejne epizody choroby. Długość poszczególnych epizodów pozostaje na ogół stała dla poszczególnych pacjentów. W porównaniu z innymi chorobami psychicznymi ryzyko nawrotu fazy objawowej jest wysokie i wynosi 50% w tym samym roku, 75% po 4 latach i 10% w każdym następnym roku. [1]

W populacji obciążonej ChAD ryzyko zgonu jest około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. [14] Wśród przyczyn zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych wymienia się schorzenia somatyczne (cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe), samobójstwa oraz konsekwencje uzależnienia od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych.

Rokowanie pogarszają: wczesny początek choroby, schorzenia współistniejące, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, objawy psychotyczne, nieskuteczne leczenie, brak pracy, płeć męska, przetrwałe objawy między epizodami ChAD, długotrwałe epizody ChAD.

1.7. Stan aktualny

W zgodnej opinii większości wytycznych postępowania w leczeniu epizodów maniakalnych w ChAD na świecie [15], podstawowymi lekami stosowanymi w monoterapii epizodów manii powinny być leki normotymiczne (takie jak lit i walproiniany) oraz atypowe leki przeciwpsychotyczne, które posiadają korzystniejszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa niż neuroleptyki klasyczne. Spośród neuroleptyków atypowych zaleca się olanzapinę, kwetiapinę, arypiprazol, rysperydon oraz ewentualnie zyprazydon. Do pozostałych leków normotymicznych w wytycznych bywa zaliczana karbamazepina. [15]

W przypadku litu należy wziąć pod uwagę fakt, że charakteryzuje się on wolnym początkiem działania, dlatego w większości wytycznych zalecany jest do leczenia epizodów łagodnych, natomiast w epizodach manii związanych z silnym pobudzeniem jego działanie w początkowym okresie leczenia powinno być wzmocnione przez dodanie drugiego leku z silną komponentą uspokajającą. [15]

Typowe neuroleptyki, takie jak haloperidol czy chloropromazyna, są obciążone dużym ryzykiem pozapiramidowych działań niepożądanych, dlatego nie należą do leków I linii. [15]

W przypadkach gdy monoterapia stosowana w zoptymalizowanej dawce nie pozwala na uzyskanie zadawalającej kontroli objawów, zalecane jest wprowadzenie terapii kombinowanej, złożonej z litu lub walproinianu oraz atypowego leku przeciwpsychotycznego. Natychmiastowe zastosowanie terapii kombinowanej jest także dopuszczalne w ciężkich epizodach manii. W epizodzie maniakalnym o znacznym nasileniu przy braku możliwości zastosowania leczenia doustnego (np. z powodu braku zgody pacjenta na leczenie) konieczne bywa podanie leków drogą pozajelitową. [15]

W przypadkach lekoopornych możliwe jest zastosowanie klozapiny lub elektrowstrząsów.

Jako krótkotrwałe leczenie uzupełniające, mające na celu opanowanie agresywnego zachowania lub poprawę jakości snu, stosuje się benzodiazepiny, głównie klonazepam i lorazepam. [15]

1.7.1. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego (NFZ)

W niniejszym rozdziale przedstawiono przeprowadzone szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub jako nietolerancja leczenia.

Wydatki aktualne oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. [16] redukując wydatki ponoszone na leki przeciwpsychotyczne (olanzapinę, rysperydon, kwetiapinę, arypiprazol oraz zyprazydon) do wydatków ponoszonych na leczenie pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu lub nietolerancji

wcześniejszej terapii. Wydatki ograniczono do tych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wykorzystując oszacowania populacyjne opisane w rozdziale 2.5.1 oraz udziały poszczególnych wskazań w sumarycznej sprzedaży analizowanych substancji czynnych opisane w rozdziale 2.5.2. W poniższych tabelach przedstawiono dane źródłowe oraz wyniki końcowe szacowań.

Tabela 1.
Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na preparaty przeciwpsychotyczne [mln zł]

Preparat	Wydatki NFZ na preparaty przeciwpsychotyczne [mln zł]
Asenapina	[redacted]
Olanzapina	[redacted]
Rysperydon	[redacted]
Kwetiapina	[redacted]
Arypiprazol	[redacted]
Zyprazydon	[redacted]
Łącznie	[redacted]

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na leczenie epizodów manii

Preparat	Udział sprzedaży w epizodach manii w sumarycznej sprzedaży danej substancji	Wydatki NFZ ponoszone na leczenie epizodów manii [mln zł]
Asenapina	[redacted]	[redacted]
Olanzapina	[redacted]	[redacted]
Rysperydon	[redacted]	[redacted]
Kwetiapina	[redacted]	[redacted]
Arypiprazol	[redacted]	[redacted]
Zyprazydon	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

Tabela 3.
Szacowana liczebność populacji

Typ populacji	Parametr
Populacja ze wskazaniami do stosowania asenapiny	[redacted]
Populacja docelowa (pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku)	[redacted]
Odsetek pacjentów stanowiących populację docelową wśród pacjentów ze wskazaniami do stosowania asenapiny	[redacted]

Tabela 4.
Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [mln zł]

Preparat	Wydatki NFZ na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [mln zł]
Asenapina	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]
Łącznie	[redacted]

1.8. Interwencja oceniana – Sycrest® (asenapina)

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH05

Wskazania do stosowania

Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych. [17]

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie został w pełni poznany, jednak ich farmakologia receptorowa sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Efekty kliniczne asenapiny mogą wynikać również z oddziaływania na inne receptory, w tym: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α2-adrenergiczne. [17]

Dawkowanie

Zalecaną dawką początkową w monoterapii jest 10 mg leku, podawane dwa razy na dobę. Dawkę można zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę po uprzednim dokonaniu oceny klinicznej. W przypadku leczenia skojarzonego zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę można zwiększyć do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. [17]

Działania niepożądane

- bardzo częste: niepokój, senność, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- częste: zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonia, akatyzja, dyskineza, parkinsonizm, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipoestezja w obrębie jamy ustnej, sztywność mięsni, zmęczenie,
- niezbyt częste: hiperglikemia, omdlenie, napad padaczkowy, zaburzenia pozapiramidowe, upośledzenie wymowy, bradykardia zatokowa, blok odnogi pęczka Hisa, wydłużony odstęp QT

na elektrokardiogramie, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie tętnicze, opuchnięty język, dysfagia, przeczulica języka, parestezje w jamie ustnej, zaburzenia czynności seksualnych, brak miesiączki,

- rzadkie: neutropenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, zaburzenia widzenia, zator płucny, utrudnienie połykania, rabdomioliza, ginekomastia, mlekotok. [17]

Rejestracja

Lek został zarejestrowany w USA przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) 13 sierpnia 2009 roku pod nazwą Saphris (Merck Sharp & Dohme) oraz w Unii Europejskiej przez Europejska Agencję Leków (EMA) 1 września 2010 roku pod nazwą Sycrest (H. Lundbeck A/S). [17]

Status refundacyjny

Asenapina obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych.

1.9. Interwencje alternatywne

1.9.1. Olanzapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH03

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany do stosowania w terapii epizodów manii o nasileniu średnim do ciężkiego, występujących w chorobie afektywnej dwubiegunowej. U pacjentów, u których w terapii epizodu manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, lek ten może być stosowany w celu zapobiegania nawrotom zaburzeń dwubiegunowych. Ponadto olanzapina została zarejestrowana do leczenia schizofrenii. [18]

Mechanizm działania

Olanzapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, wykazującym szerokie powinowactwo do licznych układów receptorowych: serotoninowych (5 HT2A/2C, 5 HT3, 5HT6), dopaminowych (D1, D2, D3, D5), cholinergicznych receptorów muskarynowych (m1-m5), α1-adrenergicznych i histaminowych H1.

Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznych układu mezolimbicznego (A10), mając jednocześnie niewielki wpływ na drogi w prążkowiu (A9) zaangażowane w czynności motoryczne. W odróżnieniu od innych leków przeciwpsychotycznych zwiększała odpowiedź w teście „anksjolitycznym" (przeciwlękowym). [18, 19]

Dawkowanie

Epizody manii: zalecana dawka wynosi w monoterapii 15 mg na dobę i podawana jest jako dawka pojedyncza bądź 10 mg na dobę w terapii skojarzonej.

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów otrzymujących olanzapinę w leczeniu epizodu manii, aby zapobiec nawrotom, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku wystąpienia nowego epizodu manii, epizodu mieszanego lub epizodu depresji, należy kontynuować leczenie olanzapiną (w razie potrzeby optymalizując jej dawkę), a w przypadku wskazań klinicznych zastosować dodatkowe leczenie objawów związanych z zaburzeniami nastroju.

Dostosowywanie dawki

W trakcie leczenia zarówno schizofrenii, jak i epizodów manii, dawka dobowa może być ustalana w zależności od stanu klinicznego i zawiera się w przedziale 5–20 mg na dobę. Zwiększenie dawki ponad rekomendowaną jest dopuszczalne jedynie po uprzedniej ocenie stanu klinicznego i nie powinno być dokonywane częściej niż raz na dobę. Lek należy odstawiać stopniowo zmniejszając dawkę. [18]

Działania niepożądane

- częste: eozynofilia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zawroty głowy, akatyzja, dyskinezy, zaparcia, suchość błon jamy śluzowej, niedociśnienie ortostatyczne, wysypka, astenia, zmęczenie, obrzęk, cukromocz, wzmożone łaknienie, zwiększenie stężenia prolaktyny i glukozy, przemijające bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych,
- niezbyt częste: leukopenia, neutropenia, bradykardia, nadwrażliwość na światło, łysienie, zwiększenie całkowitego stężenia bilirubiny, duża aktywność fosfokinazy kreatyninowej. [18]

Rejestracja

Najwcześniejszą odnalezioną datą pierwszej rejestracji leku w Polsce jest 27 września 1996 roku (preparat Zyprexa wytwarzany przez Eli Lilly Nederland BV). [18]

Status refundacyjny

W wykazie leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające olanzapinę, takie jak: Anzorin, Lanzapin, Olanzapina Mylan, Olanzapina Teva, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olazax, Olazax Disperzi, Olpinat, Olzapin, Olzin, Parnassan, SANZA, Zalasta, Zapilux, Zolafren, Zolafren-Swift, Zolaxa, Zolaxa Rapid. Zakres wskazań objętych refundacją dotyczy leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii. Lek wydawany jest pacjentom za opłatą ryczałtową. [20]

1.9.2. Arypiprazol

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AX12

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniakalne, i którzy odpowiadają na leczenie arypiprazolem. [21]

Mechanizm działania

Skuteczność arypiprazolu w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowego typu I związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i serotoninowego 5HT1a, a także antagonistycznym działaniem wobec receptora serotoninowego 5HT2a. W badaniach *in vitro* arypiprazol wykazywał duże powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów D4, 5HT2c i 5HT7, a także α1-adrenergicznych i histaminowych H1. Arypiprazol cechuje się również umiarkowanym powinowactwem do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. [21, 22]

Dawkowanie

W leczeniu epizodów manii: zalecaną dawką początkową jest 15 mg podawane raz na dobę, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Maksymalna dawka dobowa nie może być większa niż 30 mg.

W zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych: należy kontynuować leczenie, stosując ustaloną dawkę w okresie ostrego epizodu. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego. [21]

Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach były akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych arypiprazolem podawanym doustnie. Ponadto w trakcie leczenia arypiprazolem mogą wystąpić:

- często: niepokój, bezsenność, lęk, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, zawroty głowy, senność, uspokojenie, bóle głowy, zmęczenie, niestrawność, wymioty, zaparcia, zwiększone wydzielanie śliny,
- niezbyt często: depresja, tachykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia krwi. [21, 22]

Rejestracja

Lek jest dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej. Data wydania pierwszego pozwolenia to 4 czerwca 2004 roku. Lek dostępny jest pod postacią preparatu Abilify (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.). [21]

Status refundacyjny

Arypiprazol znajduje się w wykazie leków refundowanych (preparat Abilify 15 mg). Wydawany jest pacjentom po uiszczeniu opłaty ryczałtowej w chorobie afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii. [20]

1.9.3. Kwetiapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH04

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w terapii schizofrenii oraz umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Nie wykazano, by kwetiapina zapobiegała nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych. [23]

Mechanizm działania

Kwetiapina ma powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D_1 i D_2). Uważa się, że za efekty przeciwpsychotyczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT2 i średnie na receptory D2. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach przeciwpsychotycznych, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, a także zwiększa stężenia metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D2. [23, 24]

Dawkowanie

Lek można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami normotymicznymi. Całkowita dawka dobowa wynosi: w 1. dniu – 100 mg, w 2. dniu – 200 mg, w 3. dniu – 300 mg, a w 4. dniu – 400 mg. Następnie dalsza eskalacja dawki aż do 800 mg na dobę powinna się odbywać o nie więcej niż 200 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta dawkę można skorygować w zakresie od 200 mg do 800 mg na dobę. Zwykle skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę. [23, 24]

Działania niepożądane

- bardzo częste: zawroty głowy, senność, bóle głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej,
- częste: leukopenia, zwiększenie apetytu, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, niestrawność, katar, obrzęki obwodowe, drażliwość,
- rzadkie: priapizm, mlekotok, żółtaczka, złośliwy zespół neuroleptyczny,
- bardzo rzadkie: cukrzyca, reakcje anafilaktyczne, zapalenie wątroby, obrzęk naczynioworuchowy, zespół Stevensa-Johnsona, dyskinezy późne. [23]

Rejestracja

Najwcześniejszą odnalezioną datą rejestracji leku w Polsce jest 15 lipca 1999 roku (preparat Seroquel wytwarzany przez AstraZeneca UK Ltd.). [23]

Status refundacyjny

Kwetiapina znajduje się w wykazie leków refundowanych. Refundacją objęte są preparaty: BONOGREN, Etiagen, Gentiapin, Kefrenex, Ketilept, Ketipinor, KETREL, Kventiax, Kwetaplex, Kwetax, Pinexet, POETRA, Quentapil, Quetiser, SETININ, Stadaquel, Symquel, VORTA. Leki te wydawane są za opłatą ryczałtową w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w schizofrenii. [20]

1.9.4. Rysperydon

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AX08

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w leczeniu epizodów maniakalnych występujących w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Ponadto, lek został zarejestrowany we wskazaniu do leczenia schizofrenii, zaburzeń zachowania w zespołach otępiennych wieku podeszłego oraz krótkoterminowym leczeniu zaburzeń zachowania pacjentów z obniżoną sprawnością intelektualną, upośledzeniem umysłowym i zachowaniami destrukcyjnymi. [25]

Mechanizm działania

Rysperydon jest pochodną benzoksazolu, wykazującą silne powinowactwo do receptorów serotoninergicznych 5-HT2 i dopaminergicznych D2, a ponadto wiąże się z receptorami α1- i α2-adrenergicznymi oraz histaminegricznymi H1. Zrównoważone antagonistyczne działanie na receptory serotoninowe i dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym może zmniejszać ryzyko wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych oraz rozszerzyć działanie terapeutyczne na objawy negatywne schizofrenii oraz na objawy zaburzeń afektywnych. [25, 26]

Dawkowanie

W leczeniu epizodów manii zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2 mg, podawanej raz na dobę. W razie konieczności dostosowywanie dawki powinno się odbywać o 1 mg nie częściej niż raz na dobę. Zaleca się stosowanie dawek w zakresie od 1 mg do 6 mg. [25]

Działania niepożądane

- częste: bezsenność, pobudzenie, lęk, bóle głowy, objawy pozapiramidowe: drżenia mięśniowe, zwiększone napięcie mięśniowe, nadmierne ślinienie, spowolnienie ruchowe, akatyzja, dystonia,
- rzadko: senność, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, niezdolność do koncentracji uwagi, zaparcia, dyspepsja, nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia widzenia, zaburzenia erekcji, ejakulacji i orgazmu, nietrzymanie moczu, nieżyt nosa, wysypka lub inne reakcje alergiczne,
- bardzo rzadko: zawroty głowy związane z nagłą zmianą pozycji ciała, spadki ciśnienia krwi, niedociśnienie ortostatyczne, przyspieszenie akcji serca, niekiedy zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,

Rejestracja

Najwcześniejszą odnalezioną datą rejestracji leku w Polsce jest 29 maja 1996 roku (Rispolept, Janssen Pharmaceutica N.V.). [25]

Status refundacyjny

Lek jest aktualnie dostępny na polskim rynku pod postacią następujących preparatów: Apo-risperid (Apotex Europe B.V.), Disaperid (Biogened S.A.), Doresol (Jelfa S.A.), Galperinon (FSP Galena), Lioxam (Grunethal Polska), Mepharis (Mepha LDA), Nodir (Polfarmex S.A.), Orizon (Orion Corporation), Ranperidon (Ranbaxy), Rispen (Zentiva A.S. Praha), Risperatio (Ratiopharm GmbH), Rysperydone Vipharm (Vipharm S.A.), Rysperydone BMM Pharma (Lefarm Laboratorium Galenowe), Rysperydone-Arrow (Arrow Poland S.A.), Risperon (LEK-AM), Rispofren (Bio-Farm Sp. z o.o.), Rispolept (Janssen Pharmaceutica N.V.), Rispolept Consta (Janssen Pharmaceutica N.V.), Rispolux (Sandoz GmbH), Risset (Farmacom Sp. z o.o.), Ryspolit (Zakłady Farm. Polpharma S.A.), Speridan (Actavis HF.), Torendo (Krka Polska), Ziperid (ICN Polfa Rzeszów).

Aktualnie żaden z preparatów dostępnych w Polsce nie jest refundowany w ChAD. [20]

1.9.5. Zyprazydon

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AE04

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w leczeniu schizofrenii oraz epizodu manii lub epizodu mieszanego o umiarkowanym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 roku życia. Dotychczas nie potwierdzono korzyści ze stosowania zyprazydonu w zapobieganie epizodom ChAD. [27]

Mechanizm działania

Zyprazydon jest antagonistą receptorów dopaminergicznych typu D2 i serotoninowych 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1D oraz agonistą receptora 5-HT1A. Wykazuje umiarkowane powinowactwo do receptorów typu H1 i α1-adrenergicznych, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych typu M1. Uważa się, że działanie przeciwpsychotyczne jest częściowo spowodowane skojarzeniem aktywności antagonistycznych wobec receptorów 5HT2A i D2. [27, 28]

Dawkowanie

Zalecaną dawką w ostrych stanach występujących w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej jest 40 mg, podawane dwa razy na dobę. Lek przyjmuje się w czasie posiłku. W zależności od stanu klinicznego pacjenta dawka ta może być następnie zwiększona maksymalnie do 80 mg dwa razy na dobę. Jeżeli jest to wskazane, maksymalna dopuszczalna dawka może być stosowana już od trzeciej doby leczenia. [27]

Działania niepożądane

- częste: dystonia, akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, parkinsonizm (w tym objaw koła zębatego, spowolnienie ruchowe, hipokineza), drżenie, zawroty głowy, uspokojenie, senność, bóle głowy, niepokój ruchowy, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty, zaparcia, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadmierne wydzielanie śliny, osłabienie, uczucie zmęczenia,
- niezbyt częste: pobudzenie, lęk, uczucie ucisku w gardle, koszmary senne, zwiększony apetyt, uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, dyskinezy późne, dyskinezy, ślinienie się, ataksja, zaburzenia mowy, napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, zaburzenia koncentracji, nadmierna potrzeba snu, niedoczulica, parestezje, letarg, światłowstręt, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, skurcze mięśniowe, bóle kończyn, sztywność stawów,
- rzadkie: nieżyt nosa, hipokalcemia, napady paniki, objawy depresyjne, spowolnienie umysłowe, spłycenie afektu, anorgazmia, niedowidzenie, zaburzenia widzenia, świąd oczu, suchość oczu, nadciśnienie skurczowe, nadciśnienie rozkurczowe, zmienne ciśnienie tętnicze. [27, 28]

Rejestracja

Lek (Zeldox, Pfizer Polska Sp. z o.o.) został zarejestrowany po raz pierwszy w Polsce 20 maja 2003 roku. [27]

Status refundacyjny

Aktualnie dostępny jest na polskim rynku pod postacią preparatów Zeldox (Pfizer Polska Sp. z o.o.) oraz Zypsila (Krka Polska Sp. z o.o.), które nie są refundowane w ChAD. [20]

1.10. Założenia analizy

Zgodnie rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją leku [29] analizę wpływu na budżet przeprowadzono metoda populacyjną. Szacując liczebność populacji wykorzystano roczniki statystyczne Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN), dane Głównego Urzędu Statystycznego, dane z badań RTC włączonych do przeglądu systematycznego ([redacted]) oraz publikacje niezbędne do uzupełniania brakujących danych opisane dalej. W celu wyznaczenia wielkości sprzedaży preparatów stosowanych w populacji refundacyjnej dawkowanie leków ustalono zgodnie z dawkowaniem wg DDD. Czas trwania terapii ustalono w oparciu o model stworzony na potrzeby analizy ekonomicznej ([redacted]). Prognozę udziałów poszczególnych substancji w rynku leków oparto na danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego dotyczących miesięcznej sprzedaży aptecznej (w okresie od stycznia 2007 do grudnia 2011) leków przeciwpsychotycznych wskazanych u pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD: olanzapiny, kwetiapiny, rysperydonu, arypiprazolu i zyprazydonu.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dodatkowo metodą sprzedażową w miejsce szacowania liczebności populacji docelowej, ze względu na brak stosownych danych dotyczących liczby pacjentów doświadczających umiarkowanych i ciężkich epizodu manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej w Polsce, a w konsekwencji trudność i niską wiarygodność takiego szacowania. Metoda sprzedażowa, oparta na danych dotyczących sprzedaży aptecznej leków, sprowadza się w tym przypadku do obliczenia potencjalnych wydatków płatnika ponoszonych wyłącznie na leki wskazane u pacjentów z epizodami manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Prognozę wielkości sprzedaży oparto na danych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego dotyczących miesięcznej sprzedaży aptecznej (w okresie od stycznia 2007 do grudnia 2011) leków przeciwpsychotycznych (finansowanych i niefinansowanych ze środków publicznych) wskazanych u pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD: olanzapiny, kwetiapiny, rysperydonu, arypiprazolu i zyprazydonu. Nie skorzystano z danych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, gdyż obejmują one jedynie leki finansowane ze środków publicznych, co ograniczałoby perspektywę poszerzoną analizy w przypadku leków finansowanych w pełni przez świadczeniobiorcę. Z uwagi na fakt, że substancje te są podawane także w innych wskazaniach, na potrzeby analizy należało ustalić jaki udział w całkowitej sprzedaży poszczególnych preparatów stanowiła sprzedaż związana z epizodami manii. Przyjęto założenie, że udział sprzedaży związanej z poszczególnymi wskazaniami w ogólnej sprzedaży jest stały w kolejnych miesiącach.

W scenariuszu prognozowanym udziały preparatu Sycrest® w rynku leków stosowanych w leczeniu epizodów manii w ChAD oszacowano na podstawie udziałów arypiprazolu począwszy od grudnia 2007 roku, czyli od momentu pojawienia się tej substancji na wykazie leków refundowanych. Dla pozostałych preparatów przyjęto założenie, że udziały sprzedaży poszczególnych opakowań w sumarycznej sprzedaży danego preparatu oraz udziały poszczególnych leków w sprzedaży odpowiadających im substancji czynnych są takie same, jak odpowiednie udziały w scenariuszu aktualnym.

Koszty poszczególnych leków uzyskano z portalów Medycyna Praktyczna [32] i Prosper [33] oraz obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 roku [20].

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest® (asenapina w terapii skojarzonej) w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub nietolerancja leku.

2.2. Populacja docelowa

Docelową populację niniejszej analizy stanowią osoby dorosłe, doświadczające umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana, wymagające zastosowania terapii skojarzonej.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Prognozowane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Długość horyzontu czasowego uwarunkowana była koniecznością wyboru okresu optymalnego dla wykonywanych prognoz (w szczególności prognozy zajmowania rynku przez asenapinę) i stanowiącego jednocześnie przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku leków stosowanych w leczeniu epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszej terapii przeciwmaniakalnej.

2.5. Źródła danych

2.5.1. Populacja

Określenie wielkości polskiej populacji osób doświadczających epizodów manii w ChAD typu I w sposób dostatecznie wiarygodny było niemożliwe z powodu braku stosownych danych. Wyznaczenie populacji docelowej jest obarczone dużą niepewnością ze względu na konieczność oszacowania liczby pacjentów z ChAD, wśród których należy następnie wskazać pacjentów doświadczających epizodów manii, po czym oszacować wśród nich odsetek pacjentów z umiarkowanymi i poważnymi epizodami manii, tych z kolei ograniczając jedynie do pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W Polsce nie są prowadzone rejestry uwzględniające tak szczegółowe informacje, nie przeprowadzono także żadnych badań zawierających wszystkie niezbędne do oszacowania populacji dane. Odnalezione źródła danych zawierały nieprecyzyjne dane i z tego względu określona na ich podstawie liczebność populacji wymagała przyjęcia wielu założeń, co spowodowało obniżenie wiarygodności otrzymanych oszacowań. Wykorzystano roczniki statystyczne Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN), dane Głównego Urzędu Statystycznego, dane z badań RTC włączonych do przeglądu systematycznego ([redacted]) oraz publikacje Rybakowski 2004 [34] i Mantere 2004. Szczegółowy opis źródeł danych zamieszczono w aneksie (rozdz. 2.5.2.1).

Dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii dotyczyły pacjentów leczonych ogółem w 2009 roku w poradniach zdrowia psychicznego oraz w psychiatrycznych oddziałach całodobowych (Tabela 5).

Tabela 5.
Leczeni ogółem w 2009 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań

Rozpoznanie	Kod (ICD-10)	Poradnie zdrowia psychicznego		Psychiatryczne oddziały całodobowe	
		Liczby bezwzględne	Na 100 000 ludności	Liczby bezwzględne	Na 100 000 ludności
Epizody afektywne	F30, F32	100813	264,2	5552	14,6
Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe	F31, F33	108173	283,5	11201	29,4
Inne zaburzenia nastroju / afektywne	F34-F39	41355	108,4	1160	3

Wykorzystano dane z rocznika statystycznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2011 roku oraz wyniki narodowego spisu powszechnego przeprowadzonego w 2011 roku [35, 36] w celu oszacowania liczby osób leczonych w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych w 2011 roku (Tabela 6).

Tabela 6.
Szacowana liczba leczonych w 2011 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań

Rozpoznanie	Kod (ICD-10)	Poradnie zdrowia psychicznego	Psychiatryczne oddziały całodobowe	Łącznie
Epizody afektywne	F30, F32	101720	5621	107341
Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe	F31, F33	109150	11319	120470
Inne zaburzenia nastroju / afektywne	F34-F39	41735	1155	42890

Na podstawie badania Rybakowski 2004 oszacowano odsetek pacjentów z ChAD typu I wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubiegunowymi, a następnie korzystając z danych IPiN określono przybliżoną liczbę pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I w 2011 roku. Na podstawie publikacji Mantere 2004 [37] wyznaczono odsetek pacjentów doświadczających epizodów manii w przebiegu ChAD typu I (33% vs 67% pacjentów z depresją). Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej ([redacted]) ustalono odsetek pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Zastosowano w tym celu dane na temat braku odpowiedzi na leczenie poszczególnymi terapiami, przy czym posłużono się danymi na temat braku odpowiedzi w monoterapii po pierwsze ze względu na brak danych dla krótszego niż 6 tygodni okresu trwania terapii skojarzonej z olanzapina lub arypiprazolem w badaniach klinicznych (niepowodzenie zdefiniowano tutaj jako brak odpowiedzi w okresie 2 tygodni leczenia), po drugie ze względu na możliwość podjęcia decyzji o zmianie leku antypsychotycznego równolegle z dodaniem normotymiku już po niepowodzeniu monoterapii. Jest to założenie konserwatywne analizy powodujące nieznaczne przeszacowanie liczebności populacji docelowej (wyniki badań w terapii skojarzonej wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie).

Za pomocą powyższych wartości oszacowano liczbę pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD typu I oraz pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii leczonych w poradniach zdrowia psychicznego w 2011 roku. Oszacowane liczebności populacji stanowią odpowiednio wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, oraz populację docelową wskazaną we wniosku. Większość parametrów wykorzystanych do wyznaczenia populacji jest obarczona dużą niepewnością i trudno jest określić ich zmienność w czasie, w związku z tym w analizie przyjęto stałą wartość liczebności populacji w latach 2013–2015 (na poziomie wartości oszacowanej dla 2011 roku) w miejsce badania trendów liczebności w kolejnych latach. Uzyskane rezultaty zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Szacowana liczebność populacji docelowej oraz ze wskazaniami do stosowania asenapiny w latach 2013–2015

	2013	2014	2015
Populacja ze wskazaniami do stosowania asenapiny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina jest stosowana obecnie jest bliska zeru ze względu na niedawne pojawienie się leku na rynku polskim. Najbardziej aktualne dane obejmujące okres dostępności pacjentów do leku (wrzesień 2012 – kwiecień 2012) dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny wskazują na sprzedaż wynoszącą [redacted] opakowań preparatu Sycrest® w tym okresie. Przenosząc dane o liczbie sprzedanych opakowań leku na liczebność pacjentów leczonych (za pomocą dawek DDD oraz średniej długości terapii – patrz rozdz. 2.9.2) można szacować, że aktualnie z wnioskowanej technologii medycznej korzysta [redacted] pacjentów w roku.

Ze względu na niską wiarygodność uzyskanych oszacowań przeprowadzonych w oparciu o dane epidemiologiczne oraz dodatkowe ograniczenia związane z szacowaniem schematów leczenia poszczególnych pacjentów (patrz rozdz. 2.9.2) przewidywane koszty płatnika publicznego i pacjentów obliczono dodatkowo w oparciu o dane sprzedażowe. Dane dotyczące sprzedaży poszczególnych preparatów stosowanych w leczeniu ChAD nie stanowią dobrego miernika rzeczywistej liczebności populacji docelowej z powodu dużej elastyczności w preskrypcji dawki leku jaką dysponują lekarze (np. zwykła skuteczna dawka olanzapiny mieści się w zakresie od 5 mg do 20 mg na dobę) oraz znacznego odsetka pacjentów nie podejmujących leczenia lub nie stosujących się do zaleceń lekarskich, odzwierciedlają przede wszystkim rzeczywistą wielkość kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenie chorych doświadczających epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

2.5.2. Udziały leków w rynku

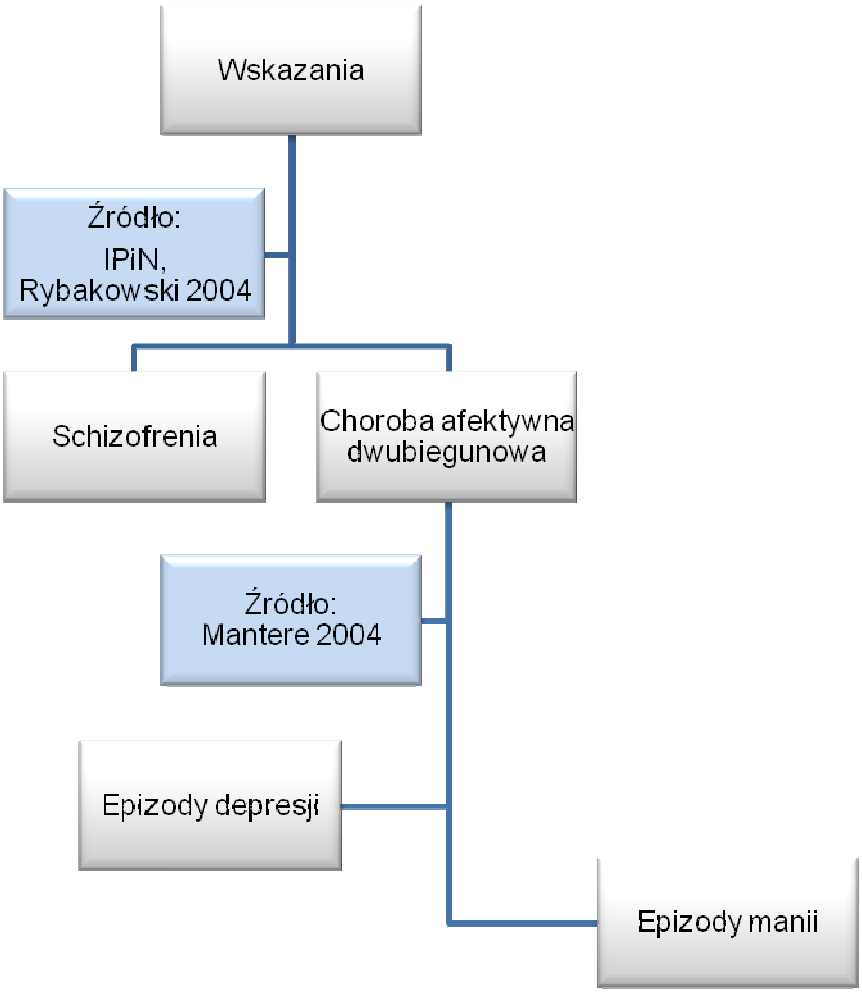
Prognozę sprzedaży leków oparto na danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny dotyczących miesięcznej sprzedaży aptecznej (w okresie od stycznia 2007 do grudnia 2011) leków przeciwpsychotycznych wskazanych u pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD. Prognozę przeprowadzono w przeliczeniu na zdefiniowane dawki dzienne (DDD, ang. *defined daily dose*).

Analizowane substancje czynne są podawane również w innych wskazaniach niż epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, stąd konieczne było ustalenie udziałów tego wskazania w sumarycznej sprzedaży każdego preparatu. Udział poszczególnych wskazań w ogólnej sprzedaży rozważanych substancji oszacowano na podstawie następujących danych:

- Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN) [38] dotyczących liczby leczonych z powodu schizofrenii (kod F20 wg klasyfikacji ICD-10) oraz depresji nawracających i zaburzeń dwubiegunowych (kody F31, F33 wg klasyfikacji ICD-10) w poradniach zdrowia psychicznego w 2009 roku.
- Ze względu na brak możliwości oszacowania liczby pacjentów z ChAD (patrz rozdz. 2.5.1) w oparciu o publikację Rybakowski 2004 [34] przyjęto, że choroba afektywna dwubiegunowa typu I stanowi [redacted] wszystkich rozpoznań oznaczonych kodami F31 oraz F33.
- Odsetek pacjentów doświadczających epizodu manii w przebiegu ChAD ustalono na poziomie [redacted] w oparciu o publikację Mantere 2004 [37].

Przeprowadzone rozumowanie przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1), natomiast opis wykorzystanych publikacji zamieszczono w podrozdziale poniżej (rozdz. 2.5.2.1).

Rysunek 1.
Schemat wyznaczania udziałów leków sprzedawanych w epizodzie manii w ChAD



Otrzymane w rezultacie udziały poszczególnych wskazań w ogólnej sprzedaży wykorzystane w wariancie podstawowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Udziały poszczególnych wskazań w sprzedaży ogólnej analizowanych substancji czynnych

Wskazanie	Schizofrenia	Epizody manii w ChAD	Epizody depresji w ChAD	Zapobieganie nawrotom ChAD
Udział w ogólnej sprzedaży	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Otrzymane ostatecznie średnie udziały poszczególnych wskazań w zużyciu każdej z analizowanych substancji czynnych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Średnie udziały poszczególnych wskazań w sprzedaży poszczególnych analizowanych substancji czynnych

Wskazanie	Schizofrenia	Epizody manii w ChAD	Epizody depresji w ChAD	Zapobieganie nawrotom ChAD
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Olanzapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rysperydon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kwetiapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Arypiprazol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zyprazydon	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu aktualnym sprzedaż poszczególnych leków w okresie od stycznia 2012 do grudnia 2015 prognozowano [redacted]

W scenariuszu prognozowanym udział poszczególnych substancji czynnych ustalono według dwóch różnych wariantów. [redacted]

[redacted]

Arypiprazol został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w czerwcu 2004 roku. W Polsce lek ten finansowany jest ze środków publicznych od 1. grudnia 2007 roku [39]. Do tego czasu pacjenci w Polsce leczeni byli substancjami takimi jak olanzapina i kwetiapina, stanowiącymi nadal terapię pierwszego wyboru ze względu na niedługą obecność na rynku arypiprazolu oraz znacznie wyższą jego cenę w odniesieniu do pozostałych substancji (np. średnia cena detaliczna za 30 DDD olanzapiny wynosi ok. 210 zł, kwetiapiny ok. 230 zł, natomiast średnia cena detaliczna za taką samą liczbę DDD arypiprazolu wynosi ok. 700 zł). Leki te były pełnopłatne dla pacjentów z ChAD do 30. grudnia 2010 roku, kiedy to chorobę afektywną dwubiegunową umieszczono po raz pierwszy na wykazie chorób przewlekłych [40]. [redacted]

2.5.2.1. Badania wykorzystane do wyznaczenia populacji

Dane z odnalezionych badań wykorzystano zarówno do przybliżenia liczebności populacji jak i do wyznaczenia udziałów poszczególnych substancji czynnych w rynku leków przeciwpsychotycznych II generacji stosowanych w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD.

Mantere 2004

W publikacji Mantere 2004 przedstawiono wyniki fińskiego badania JoBS, przeprowadzonego w oddziale psychiatrycznym szpitalu Jorvi w Espoo. Celem badania było uzyskanie pełnego obrazu epidemiologii klinicznej zaburzeń dwubiegunowych I i II typu. Zebrane informacje o pacjentach obejmowały historię choroby, obecne epizody, symptomy choroby i inne charakterystyki.

Pierwsza faza badania polegała na przeprowadzeniu badania przesiewowego, do którego włączono 1 630 pacjentów leczonych szpitalnie lub ambulatoryjnie w okresie od 1. stycznia 2002 do 28. lutego 2003 roku. Do badania włączono pacjentów spełniających następujące kryteria włączenia:

- wiek 18-59 lat,
- pacjenci skierowani oraz dobrowolnie zgłaszający się do leczenia szpitalnego,
- pacjenci znajdujący się już pod opieką lekarską w szpitalu Jorvi i wykazujący objawy pogorszenia stanu klinicznego (lub zmiany nastroju w przypadku hipomanii).

Za pomocą Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju (MDQ, ang. *Mood Disorder Questionnaire*) zidentyfikowano pacjentów, u których wystąpiły nowe epizody choroby afektywnej dwubiegunowej. Do oceny w badaniu nie włączano pacjentów ze zdiagnozowaną schizofrenią.

Do dalszej części badania włączono pacjentów na podstawie wyników MDQ oraz pacjentów, wobec których lekarz podejrzewał chorobę afektywną dwubiegunową, mimo że badanie przesiewowe dało wynik negatywny. Z wyselekcjonowanymi w ten sposób pacjentami, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, przeprowadzono szczegółowy wywiad i postawiono diagnozę w oparciu o przeprowadzony Ustrukturalizowany Wywiad Kliniczny Do Badania Zaburzeń Osobowości z Osi II DSM-IV (SCID-I, ang. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders*).

Uwzględniona ostatecznie w analizie grupa pacjentów składała się ze 191 osób doświadczających w momencie włączania epizodu choroby afektywnej dwubiegunowej I lub II typu, zdefiniowanego według kryteriów klasyfikacji DSM-IV. Epizody choroby oceniano stosując skalę manii według Younga (YMRS, ang. *Young Mania Rating Scale*) oraz skali depresji według Hamiltona (Ham-D-17, ang. *17-item Hamilton Depression Scale*).

Dane opublikowane w badaniu zostały wykorzystane do oszacowania odsetka pacjentów doświadczających epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (rozdz. 2.5.2).

Rybakowski 2004

W publikacji Rybakowski 2004 opisano ogólnopolskie badanie przeprowadzone w 2002 roku, którego celem było określenie częstości występowania zaburzeń dwubiegunowych wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi leczonych w warunkach ambulatoryjnych przez polskich psychiatrów. W badaniu wzięło udział 96 specjalistów psychiatrów reprezentujących wszystkie województwa Polski. Każdy specjalista włączył do badania od 7 do 10 pacjentów, przy czym włączani byli pacjenci w wieku od 18 do 65 lat z przebytym przynajmniej jednym epizodem depresji. Kryterium wyłączenia stanowiło współistnienie ciężkich chorób somatycznych lub neurologicznych (niewydolność nerek lub wątroby, niewyrównana cukrzyca lub inne choroby układu endokrynnego, przebycie ciężkiego urazu głowy z utratą przytomności, padaczka i inne choroby neurologiczne). Pacjenci włączeni do badania podlegali kwalifikacji do jednej z następujących kategorii diagnostycznych:

- choroba afektywna dwubiegunowa typu I (ChAD I), jeśli pacjent przebył co najmniej jeden epizod maniakalny lub mieszany wg kryteriów DSM-IV,
- choroba afektywna dwubiegunowa typu II (ChAD II), jeśli pacjent przebył co najmniej jeden epizod hipomaniakalny wg kryteriów DSM-IV,
- spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej (spektrum ChAD), jeśli pacjent spełniał kryteria spektrum wg Ghaemi i wsp. lub/i kryteria Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju wg Hirschfelda i wsp.,
- choroba afektywna jednobiegunowa (ChAJ), jeśli pacjent nie spełniał kryteriów dwubiegunowości wymienionych w powyższych punktach.

Szczegółowe rezultaty kwalifikacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba chorych w poszczególnych kategoriach diagnostycznych

Rozpoznanie	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
ChAD I	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ChAD II	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Spektrum ChAD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ChAJ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet została oparta na zapisach ustawy o refundacji z 2011 roku (Dz.U.2011.122.696). Składa się ona z dwóch części – niniejszego dokumentu wraz z dołączonym aneksem (zwierającym zestawienie parametrów analizy) oraz arkusza kalkulacyjnego umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia ponadto przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości. Obliczenia wykonano w programie MS Excel 2007.

2.7. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w dwóch opcjach – populacyjnej i sprzedażowej.

Opcja populacyjna, w której oszacowania potencjalnych wydatków oparto na liczebności populacji i możliwych schematach leczenia pacjentów z ChAD, różni się w sposobie przeprowadzania analizy od opcji sprzedażowej, przeprowadzonej na podstawie danych o sprzedaży leków, z powodu małej wiarygodności oszacowań dla opcji populacyjnej (różnice w pkt 1, 4, 5).

W ramach opcji populacyjnej, zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet [29], zaprezentowano wydatki roczne na finansowanie świadczeń ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tzn. pacjentów doświadczających umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana). Opcję sprzedażową od opcji populacyjnej odróżnia także fakt prezentowania całkowitych wydatków ponoszonych na leczenie epizodów manii w przebiegu ChAD, bez wyodrębniania kosztów ponoszonych na samych tylko pacjentów, u których stosowana wcześniej terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów. Wydatki ponoszone na asenapinę szacowano zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, ograniczenie całkowitych wydatków do tego wskazania wiązałoby się jednak ze zbyt dużą ilością założeń

i ograniczeń, a ponieważ nie stanowią one kosztów inkrementalnych uznano za zasadne prezentowanie wyników bez redukowania ich do II linii terapii.

1. Wyznaczono roczną liczebność populacji obejmującą wszystkich pacjentów, u których zgodnie ze wskazaniem może być zastosowana asenapina oraz roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku – w opcji populacyjnej.
2. Oszacowano miesięczną sprzedaż DDD poszczególnych leków w latach 2013–2015 w oparciu o dane otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego i na jej podstawie wyznaczono udziały poszczególnych preparatów w ogólnej sprzedaży.
3. Przeprowadzono prognozę przyszłej sprzedaży dawek oraz przyszłych udziałów poszczególnych preparatów w rynku.
4. Na podstawie określonych schematów leczenia epizodów manii oraz udziałów leków wyznaczonych jak w punktach 2. i 3. wyznaczono aktualną i prognozowaną wielkość sprzedaży poszczególnych substancji stosowanych w leczeniu epizodów manii po niepowodzeniu lub z nietolerancją wcześniejszego leczenia – w opcji populacyjnej.
5. Określono udział sprzedaży w celu leczenia epizodów manii w przebiegu ChAD w sumarycznej sprzedaży poszczególnych preparatów. W tym celu wykorzystano dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii – w opcji sprzedażowej.

[redacted]

7. Zebrano dane dotyczące cen analizowanych preparatów. Dla leków refundowanych przyjęto ceny detaliczne zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [20]. Dla leków nierefundowanych przyjęto cenę detaliczną odnalezioną na portalach Medycyna Praktyczna [32] lub Prosper [33].
8. W oparciu o zapis ustawy o refundacji z 2011 roku (Dz.U.2011.122.696) przeprowadzono symulację wysokości cen oraz limitów poszczególnych leków, zakładając ich zmiany co dwa miesiące począwszy od stycznia 2013 roku. Obliczenia wykonano dla dwóch scenariuszy:
   a. aktualnego – w przypadku, gdy asenapina nie jest finansowana ze środków publicznych
   b. prognozowanego – przy założeniu podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu asenapiny w ramach wykazu leków refundowanych.
9. Obliczono koszty inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Ujemne koszty inkrementalne oznaczają oszczędności dla płatnika. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości dodatnie, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie obarczone jest największą

niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano scenariusz oznaczony literą (A-D). W obrębie danego scenariusza badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową (oznaczoną cyfrą 0, np. scenariusz A0) oraz uwzględnione w analizie wrażliwości (oznaczone kolejnymi liczbami naturalnymi, np. scenariusz A1 i A2). Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości ustalono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

2.8. Analiza wrażliwości

Uwzględnione w analizie wpływu na budżet dane mogą podlegać zmianom zależnie od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Z tego względu przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny (sposób wypierania) (A0, A1);
- wskazania dla poszczególnych preparatów (B0, B1);
- udziały asenapiny w scenariuszu prognozowanym (C0, C1, C2);
- dawkowanie leków (D0, D1, D2, D3, D4) – tylko w opcji populacyjnej;
- długość terapii (E0, E1, E2) – tylko w opcji populacyjnej.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości obliczono prognozowane wydatki płatnika w przypadku, gdy jeden z parametrów podlegał zmianie, natomiast pozostałe parametry przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w określeniu wartości poszczególnych parametrów.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w rozdz. 3.1.5 oraz 3.2.4. Na podstawie uzyskanych wyników wyznaczono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

2.9. Koszty

Niniejsza analiza wpływu na budżet obejmowała wyłącznie koszty leków.

2.9.1. Leki

Cenę zbytu asenapiny we wszystkich dostępnych dawkach i opakowaniach otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego i na tej podstawie wyznaczono cenę hurtową poszczególnych opakowań w latach 2013–2015, która posłużyła oszacowaniom cen detalicznych w kolejnych latach analizy (Tabela 11).

Tabela 11.
Ceny preparatu Sycrest®

Opakowanie preparatu Sycrest®	Cena zbytu netto	Cena hurtowa		
		2012	2013	2014/2015
10 mg x 20 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 mg x 20 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg x 60 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 mg x 60 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 mg x 100 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 mg x 100 tabl.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W scenariuszu prognozowanym założono, że począwszy od stycznia 2013 roku asenapina będzie stanowiła odrębną grupę limitową, zatem będzie wydawana pacjentom za odpłatnością ryczałtową (wynoszącą 3,20 zł) do wysokości limitu finansowania oraz dopłatą równą różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania.

Udziały poszczególnych opakowań preparatu Sycrest® na rynku ustalono na podstawie aktualnej sprzedaży preparatu, opartej na danych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny.

Tabela 12.
Udział poszczególnych opakowań preparatu Sycrest®

Opakowanie preparatu Sycrest®	Sprzedaż 09.2011-04.2012	Udział opakowania
10 mg x 20 tabl.	[redacted]	[redacted]
5 mg x 20 tabl.	[redacted]	[redacted]
10 mg x 60 tabl.	[redacted]	[redacted]
5 mg x 60 tabl.	[redacted]	[redacted]
10 mg x 100 tabl.	[redacted]	[redacted]
5 mg x 100 tabl.	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

Dane dotyczące cen pozostałych leków przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.[20], w przypadku refundowanych preparatów oraz portalu Medycyna Praktyczna [32] lub Prosper [33], w przypadku preparatów nierefundowanych.

W analizie uwzględniono wyłącznie te preparaty, które figurowały w danych sprzedażowych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego, na podstawie których prognozowano udziały leków w rynku (por. rozdz. 2.5.2). W wykazie leków refundowanych na dzień 1 września 2012 roku znajdują się także preparaty, których nie uwzględniono w danych sprzedażowych. Na podstawie raportów NFZ

dotyczących sprzedaży leków refundowanych w okresie od stycznia do lipca 2012 roku [41–47] stwierdzono, że udziały tych leków w odpowiadających im grupach limitowych są nieznaczne. Z tego względu przyjęto zerową sprzedaż tych preparatów w prognozie na lata 2013–2015. Szczegółowe zestawienie nieuwzględnionych preparatów wraz z udziałami w miesiącach od stycznia do lipca 2012 roku zamieszczono w aneksie stanowiącym załącznik do niniejszego dokumentu.

Szczegółowe zestawienie cen poszczególnych preparatów znajduje się w załączonym arkuszu kalkulacyjnym oraz aneksie niniejszego dokumentu.

2.9.2. Dawkowanie i długość terapii

Schemat leczenia pacjentów z epizodami manii w ChAD przyjęto za analizą ekonomiczną ([redacted]) wykorzystując dane podobne jak w modelu stworzonym na potrzeby tej analizy w celu oszacowania parametrów dawkowania i długości terapii. Horyzont czasowy modelu zaimplementowanego w ramach analizy ekonomicznej wynosił 12 tygodniu, jednak średni czas trwania terapii ulega skróceniu ze względu na to, że część pacjentów przerywa terapię wcześniej. W tabeli poniżej zaprezentowano średnie długości terapii ustalone w sposób opisany w analizie ekonomicznej [redacted] i wykorzystane w niniejszej analizie. Należy pamiętać, że dane ustalone dla analizy ekonomicznej dotyczą terapii skojarzonej, monoterapia może charakteryzować różniącym się nieznacznie odsetkiem pacjentów przerywających leczenie. Ze względu na fakt, że część terapii lekowej może odbywać się w ramach hospitalizacji pacjenta (wówczas koszt leczenia w całości pokrywa świadczeniodawca), w ramach analizy wrażliwości testowano także długość terapii pomniejszoną o potencjalny czas hospitalizacji pacjenta – również ustalony na potrzeby analizy ekonomicznej na [redacted] w oparciu o dane z rejestru świadczeń psychiatrycznych. [31] Dodatkowo przetestowano także wpływ ewentualnego braku przerywania terapii – tzn. czas trwania leczenia ustalono za analizą ekonomiczną na pełne 12 tygodni.

Tabela 13.
Średnia długość terapii [31]

	Czas leczenia [dni] (wariant E0)	Czas leczenia [dni] (wariant E1)	Czas leczenia [dni] (wariant E2)
Średnia długość terapii w analizie wpływu na budżet	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Źródło	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Konsekwentnie za analizą ekonomiczną dawkowanie leków ustalano w oparciu o zdefiniowaną dawkę dzienną (DDD) (wariant D0), średnie dawki leków w badaniach RCT oraz charakterystyki produktów leczniczych w dawkach średnich, minimalnych i maksymalnych. [31] Wyjątek stanowiło dawkowanie

asenapiny. Ze względu na dostępne opakowania preparatu oraz cenę wyznaczoną za tabletkę w miejsce ceny za mg (ta sama cena za tabletkę 5 i 10 mg) nie rozważano różnych wariantów dawkowania lecz przyjęto stały koszt za każdy dzień leczenia. Na potrzeby analizy wpływu na budżet uśredniono dawki odpowiadające monoterapiom i terapiom skojarzonym. Zestawienie dawek wykorzystanych w analizie znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Dawkowanie leków przeciwpsychotycznych – średnia dawek odpowiadających monoterapiom i terapiom skojarzonym

Substancja czynna	DDD (wariant D0)	ChPL			RCT
		Średnia (wariant D2)	Min (wariant D3)	Max (wariant D4)	Średnia (wariant D1)
Asenapina	20 mg *	15 mg *	10 mg *	20 mg *	15 mg *
Olanzapina	10 mg	13 mg	5 mg	20 mg	13 mg
Kwetiapina	400 mg	600 mg	400 mg	800 mg	554 mg
Arypiprazol	15 mg	15 mg	15 mg	30 mg	22 mg
Rysperydon	5 mg	4 mg	1 mg	6 mg	b.d.**
Zyprazydon	80 mg	80 mg	80 mg	160 mg	b.d.**

*W analizie nie uwzględniono danych na temat dawkowania - przyjęto stały koszt za dzienną terapię niezależnie od dawkowania
**W analizie wykorzystano wartość DDD w miejsce brakujących dawek RCT

2.9.3. Grupy limitowe

Podział na grupy limitowe przyjęto za obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. [20]

Rezultaty przeprowadzonej analizy klinicznej [redacted] wskazują, że asenapina jest terapią o udowodnionej skuteczności w zakresie redukcji objawów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Asenapina charakteryzuje się większym bezpieczeństwem stosowania niż olanzapina w odniesieniu do wpływu na objawy metaboliczne, stanowiące istotny problem podczas terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jej zaletą jest także innowacyjna forma farmaceutyczna – jest ona dostępna w postaci tabletki podjęzykowej, ulegającej szybkiemu rozpadowi i absorpcji w jamie ustnej. Taka forma podania ma szansę poprawić współpracę pacjenta z lekarzem, a co za tym idzie zwiększyć skuteczność terapii w populacji, która ze względu na specyfikę choroby narażona jest na większe prawdopodobieństwo pominięcia dawki leku czy odstawienia leczenia.

Z powodów wyszczególnionych powyżej, a także ze względu na zdefiniowaną populację docelową wskazaną we wniosku, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu bądź nietolerancji wcześniejszej terapii, wskazane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej w celu finansowania asenapiny ze środków publicznych. Zaproponowano więc nową grupę limitową: „178.10, Leki przeciwpsychotyczne – asenapina”.

Poniższa tabela przedstawia potencjalny podział substancji na grupy limitowe.

Tabela 15.
Substancje czynne uwzględnione w analizie z podziałem na grupy limitowe

Substancja	Grupa limitowa	Wskazanie refundacyjne	Uzasadnienie
Asenapina	178.10, Leki przeciwpsychotyczne – asenapina[1)]	Leczenie epizodów umiarkowanych i ciężkich manii w przebiegu ChAD po niepowodzeniu wcześniejszej terapii[1)]	Propozycja zgodnie z populacją docelową - II linia leczenia
Olanzapina doustnie	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Choroba afektywna dwubiegunowa, Schizofrenia	Obwieszczenie [20]
Olanzapina pozajelitowo	178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	Choroba afektywna dwubiegunowa, Schizofrenia	Obwieszczenie [20]
Rysperydon doustnie	178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	Schizofrenia	Obwieszczenie [20]
Kwetiapina doustnie	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Choroba afektywna dwubiegunowa, Schizofrenia	Obwieszczenie [20]
Arypiprazol	178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol	Choroba afektywna dwubiegunowa, Schizofrenia	Obwieszczenie [20]
Zyprazydon	178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprazydon	Schizofrenia	Obwieszczenie [20]

1) Proponowana grupa limitowa i wskazanie w scenariuszu prognozowanym – w scenariuszu aktualnym asenapina z założenia nie jest finansowana ze środków publicznych.

3. WYNIKI

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Sycrest® w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją wcześniejszej terapii (scenariusz prognozowany) oraz w przypadku braku decyzji o refundacji (scenariusz aktualny). Wyniki przedstawiono dla dwóch odrębnych opcji analizy – opartej na liczebności populacji oraz na sprzedaży aptecznej analizowanych substancji czynnych. Należy pamiętać, że wydatki całkowite w każdej z opcji prezentowane są w odrębny sposób – w opcji populacyjnej zaprezentowano wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, natomiast w opcji sprzedażowej na pacjentów ze wskazaniem do zastosowania asenapiny, przy czym wydatki ponoszone na samą asenapinę odnoszą się w obu opcjach do populacji wskazanej we wniosku.

3.1. Wyniki - opcja populacyjna

3.1.1. Liczebność populacji

W związku dużą niepewnością parametrów wykorzystanych do obliczenia populacji w analizie przyjęto stałą wartość liczebności populacji w latach 2013–2015 (na poziomie wartości oszacowanej dla 2011 roku) w miejsce badania trendów liczebności w kolejnych latach. Uzyskane rezultaty zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 16.
Szacowana liczebność populacji docelowej oraz ze wskazaniami do stosowania asenapiny w latach 2013–2015

	2013	2014	2015
Populacja ze wskazaniami do stosowania asenapiny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina jest stosowana obecnie [redacted]. Jej wielkość oszacowano na [redacted] pacjentów w roku. [redacted]. Oszacowaną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu asenapiny ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Szacowana liczebność populacji w której asenapina będzie stosowana w latach 2013–2015

	2013	2014	2015
Scenariusz aktualny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz prognozowany	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.2. Scenariusz aktualny

Prognozowane **wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem epizodów manii w przebiegu ChAD typu I u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii**, w przypadku braku decyzji o wprowadzeniu preparatu Sycrest® na wykaz leków refundowanych wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. Koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Tabela 18.
Scenariusz aktualny - wydatki płatnika w latach 2013–2015 dla opcji populacyjnej

Rok	2013	2014	2015
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)			
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.3. Scenariusz prognozowany

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o wprowadzeniu preparatu Sycrest® na wykaz leków refundowanych prognozowane wydatki płatnika publicznego będą kształtowały się na poziomie [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku, koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Tabela 19.
Scenariusz prognozowany - wydatki płatnika w latach 2013–2015 dla opcji populacyjnej

Rok	2013	2014	2015
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.4. Wydatki inkrementalne

Prognozowane wydatki płatnika publicznego przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. [redacted] kosztów płatnika publicznego i pacjentów wyniesie [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku.

Tabela 20.
Wydatki inkrementalne dla opcji populacyjnej w latach 2013–2015

Rok	2013	2014	2015
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.1.5. Analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono możliwy zakres zmienności prognozowanych kosztów inkrementalnych płatnika, jeżeli parametry, których oszacowanie jest obarczone największym błędem, będą ulegały zmianie.

W tabeli poniżej zestawiono parametry uwzględnione w analizie wrażliwości (Tabela 21).

Tabela 21.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A0	[redacted]
	Wariant A1	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B0	Zgodne z charakterystykami produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów
	Wariant B1	Zgodne z charakterystykami substancji czynnych
Udziały asenapiny	Wariant C0	Prognoza
	Wariant C1	Prognoza -10%
	Wariant C2	Prognoza +10%
Dawkowanie	Wariant D0	Dawkowanie wg DDD*
	Wariant D1	Dawkowanie wg dawek RCT*
	Wariant D2	Dawkowanie wg średnich dawek ChPL*
	Wariant D3	Dawkowanie wg minimalnych dawek ChPL*
	Wariant D4	Dawkowanie wg maksymalnych dawek ChPL*
Długość terapii	Wariant E0	Na podstawie modelu ekonomicznego
	Wariant E1	Na podstawie modelu ekonomicznego pomniejszona o czas hospitalizacji
	Wariant E2	12 tygodni

*Nie dotyczy asenapiny (bez względu na wariant 2 tabletki dziennie)

Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano wartość wydatków inkrementalnych płatnika dla kolejnych wariantów analizy wrażliwości, wskazując jednocześnie minimalny i maksymalny wariant analizy z obu rozważanych perspektyw (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Wyniki analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej – perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A1 (maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały asenapiny	Wariant C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant C2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie	Wariant D1	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
	Wariant D2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant D3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant D4 (minimalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długość terapii	Wariant E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant E2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 23.
Wyniki analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej – poszerzona perspektywa płatnika

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A1 (maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały asenapiny	Wariant C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant C2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawkowanie	Wariant D1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant D2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant D3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant D4 (minimalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długość terapii	Wariant E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant E2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje na istotny wpływ parametrów dotyczących [redacted]

[redacted]

3.2. Wyniki - opcja sprzedażowa

3.2.1. Scenariusz aktualny

W przypadku braku decyzji o wprowadzeniu preparatu Sycrest® na wykaz leków refundowanych, prognozowane **wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem epizodów manii w przebiegu ChAD typu I** kształtować się będą na poziomie [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. Koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Tabela 24.
Scenariusz aktualny dla opcji sprzedażowej- wydatki płatnika w latach 2013–2015

Rok	2013	2014	2015
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2. Scenariusz prognozowany

Przy założeniu finansowania przez płatnika preparatu Sycrest® wydatki płatnika publicznego na zakup leków będą kształtowały się na poziomie [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku, koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Tabela 25.
Scenariusz prognozowany dla opcji sprzedażowej- wydatki płatnika w latach 2013–2015

Rok	2013	2014	2015
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.3. Wydatki inkrementalne

Prognozowane wydatki płatnika publicznego przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. [redacted] wydatków płatnika publicznego i pacjentów wyniesie [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku.

Tabela 26.
Wydatki inkrementalne dla opcji sprzedażowej w latach 2013–2015

Rok	2013	2014	2015
	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia za leki)		
Asenapina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe preparaty	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.4. Analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono możliwy zakres zmienności prognozowanych kosztów inkrementalnych płatnika, jeżeli parametry, których oszacowanie jest obarczone największym błędem, będą ulegały zmianie.

W tabeli poniżej zestawiono parametry uwzględnione w analizie wrażliwości dla opcji sprzedażowej (Tabela 27).

Tabela 27.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A0	[redacted]
	Wariant A1	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B0	Zgodne z charakterystykami produktu leczniczego dla poszczególnych preparatów
	Wariant B1	Zgodne z charakterystykami substancji czynnych
Udziały asenapiny	Wariant C0	Prognoza
	Wariant C1	Prognoza -10%
	Wariant C2	Prognoza +10%

Poniżej w formie tabelarycznej zaprezentowano wartość wydatków inkrementalnych płatnika dla kolejnych wariantów analizy wrażliwości, wskazując jednocześnie minimalny i maksymalny wariant analizy z obu rozważanych perspektyw (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28.
Wyniki analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej– perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A1 (maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały asenapiny	Wariant C1 (minimalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant C2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 29.
Wyniki analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej – poszerzona perspektywa płatnika

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
	Wariant podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne całkowite (w tym poniesione na asenapinę) [mln zł]		
		2013	2014	2015
Udziały poszczególnych substancji w przypadku refundacji asenapiny	Wariant A1 (maksymalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wskazania dla poszczególnych preparatów	Wariant B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Udziały asenapiny	Wariant C1 (minimalny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant C2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości podobnie jak w przypadku opcji populacyjnej wskazuje na [redacted]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania asenapiny, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie ulegną zwiększeniu w stosunku do aktualnej sytuacji.

Podawanie asenapiny w formie tabletek podjęzykowych nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi kosztami – preparat jest stosowany samodzielnie przez pacjentów.

Stosowanie asenapiny nie wymaga zmian organizacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie było możliwe wykonanie porównań w terapii skojarzonej ze względu na brak homogenicznych badań klinicznych.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	W analizie ekonomicznej założono, że populacja pacjentów ze wskazaniami do stosowania asenapiny zostanie ograniczona do pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszej terapii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do terapii stosowanych w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD po niepowodzeniu lub nietolerancji poprzedniej terapii
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Wprowadzenie technologii na wykaz leków refundowanych pozwoli na zwiększenie liczby alternatywnych terapii stosowanych w leczeniu epizodów manii w przebiegu ChAD po niepowodzeniu lub nietolerancji poprzedniej terapii
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich rozporządzeniach NFZ (umieszczenie leku na wykazie leków refundowanych).
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do wpływu alternatywnych technologii.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Poszerzenie spektrum dostępnych technologii o lek o innowacyjnej postaci farmaceutycznej (tabletki podjęzykowe) zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Spożycie wody kilka minut po podaniu asenapiny zmniejsza ekspozycję na lek, dlatego przez 10 min po przyjęciu preparatu nie należy spożywać pokarmów ani napojów, co może stanowić uciążliwość dla pacjentów.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.

5. PODSUMOWANIE

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych asenapiny w terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów doświadczających umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana.

Analizę oparto na danych populacyjnych oraz danych sprzedażowych dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, prezentując wyniki dla dwóch schematów szacowania potencjalnych wydatków płatnika (opcja populacyjna oraz sprzedażowa). Udziały preparatu Sycrest® w scenariuszu prognozowanym [redacted]

Następnie przeprowadzono symulację, w której ceny detaliczne i limity zmieniają się co dwa miesiące, począwszy od stycznia 2013 uzyskując wydatki poniesione przez płatnika – osobno dla scenariusza aktualnego i prognozowanego.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina jest stosowana obecnie jest [redacted] (zgodnie z danymi otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego asenapina jest sprzedawana w Polsce od września 2011 roku). Jej wielkość oszacowano na [redacted] pacjentów w roku.

Liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których asenapina może być zastosowana zgodnie z jej wskazaniami obliczono na [redacted] pacjentów w ciągu roku, natomiast liczbę pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na [redacted] pacjentów.

Faktyczną liczebność populacji w której zgodnie z prognozą asenapina będzie stosowana wynosi od [redacted] pacjentów w pierwszym roku do [redacted] w trzecim roku analizy.

Wydatki w scenariuszu aktualnym

Prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem epizodów manii w przebiegu ChAD typu I u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w przypadku braku decyzji o wprowadzeniu preparatu Sycrest® na wykaz leków refundowanych wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. Koszty płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku.

Wydatki w scenariuszu prognozowanym

Prognozowane wydatki płatnika publicznego przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® wyniosą [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku (w tym wydatki

przeznaczone na asenapinę [redacted]). Wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą ok. [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku (koszt asenapiny w wysokości [redacted]).

Wydatki inkrementalne

Finansowanie asenapiny ze środków publicznych spowoduje [redacted] wydatków płatnika [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. [redacted] kosztów płatnika publicznego i pacjentów wyniesie [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku.

[redacted] wyniki inkrementalne daje podejście sprzedażowe analizy: przy założeniu finansowania ze środków publicznych preparatu Sycrest® wydatki [redacted] w stosunku do aktualnie ponoszonych [redacted] w 2013 roku i [redacted] w 2015 roku. [redacted] kosztów płatnika publicznego i pacjentów wyniesie [redacted] w 2013 roku oraz [redacted] w 2015 roku.

Prognoza kosztów uzyskana przy podejściu sprzedażowym jest obarczona mniejszą niepewnością niż rezultaty otrzymane metodą populacyjną ze względu na mniejszą liczbę niepewnych parametrów i założeń koniecznych do jej przeprowadzenia.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje na znaczną niepewność oszacowania jakie stanowi opcja populacyjna obliczeń. Brak jednoznacznych danych na temat dawkowania i długości terapii powoduje znaczne rozbieżności w wynikach w miarę przyjmowania różnych źródeł danych. Scenariusz maksymalny analizy [redacted]. Scenariusz minimalny w opcji obliczeniowej populacyjnej wskazuje na [redacted] Minimalnym scenariuszem analizy sprzedażowej jest natomiast wariant [redacted]

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Sycrest® ze środków publicznych spowoduje prawdopodobnie [redacted]. Testowane w ramach analizy wrażliwości różne źródła danych dotyczących dawkowania preparatów stosowany w leczeniu epizodów manii wskazywały [redacted].

Analiza wrażliwości wykazała znaczny rozrzut wyników w przypadku oszacowań opartych na liczebności populacji docelowej w związku z czym tego typu obliczenia traktować należy ze znaczną ostrożnością. Przeprowadzona dodatkowo analiza sprzedażowa wskazywała na [redacted] wydatki inkrementalne, a jej wyniki były bardziej stabilne.

Decyzja o refundacji preparatu Sycrest® pozwoli zwiększyć liczbę dostępnych dla pacjenta opcji terapeutycznych w przypadku niepowodzenia bądź nietolerancji wcześniejszego leczenia.

Decyzja ta nie wpłynie też na system opieki zdrowotnej, jako że nie wymaga specjalnych warunków podania ani dodatkowych metod monitorowania terapii czy leczenia działań niepożądanych ani zmian organizacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

7. OGRANICZENIA

Ograniczenia metody populacyjnej:

- Ze względu na brak dostatecznie szczegółowych danych umożliwiających dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, jej wielkość wyznaczono zestawiając dane pochodzące z różnych źródeł. Otrzymane oszacowania stanowią źródło błędu o nieznanym odchyleniu i mogą nie odpowiadać polskim warunkom.
- Dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii obejmowały łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych lub depresji nawracających (kody F31 i F33 według klasyfikacji ICD-10). Podgrupę pacjentów ze zdiagnozowaną ChAD wyznaczono na podstawie badania Rybakowski 2004 [34]. Ze względu na różną od analizowanej populację badania, opublikowane w nim dane mogą być jedynie pewnym oszacowaniem, obarczonym nieznanym błędem.
- Odsetek pacjentów doświadczających epizodów manii w przebiegu ChAD oszacowano na podstawie fińskiej publikacji Mantere 2004. Dane te mogą nie odpowiadać polskim warunkom i stanowią źródło błędu.
- Odsetek pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD, u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana wyznaczono w oparciu o dane z badań RCT, dotyczące odpowiedzi na leczenie po trzech tygodniach terapii poszczególnymi analizowanymi substancjami czynnymi. Przybliżenie to jest najlepszym z dostępnych źródeł danych, jednak nie musi odpowiadać z rzeczywistym poszukiwanym odsetkom.
- Dawkowanie leków oraz czas trwania terapii znacząco wpływające na wyniki końcowe w opcji populacyjnej przyjmowano zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dziennymi (DDD) i wynikami analizy ekonomicznej nie dysponując rzeczywistym dawkowaniem leków w Polsce. Faktyczne schematy leczenia mogą odbiegać od przyjętych w analizie i znacząco zniekształcić jej wynik.

Ograniczenia metody sprzedażowej:

- Udziały poszczególnych wskazań w ogólnej sprzedaży leków wyznaczono w oparciu o dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii, pozwalające określić proporcje między częstością występowania schizofrenii oraz zaburzeń dwubiegunowych lub depresji nawracających. Podgrupę pacjentów ze zdiagnozowaną ChAD wyznaczono, podobnie jak w opcji populacyjnej, w oparciu o publikację Rybakowski 2004.
- Zużycie leku wynikające z wystąpienia epizodów manii w przebiegu ChAD oszacowano, podobnie jak w opcji populacyjnej, na podstawie fińskiej publikacji Mantere 2004. Dane te mogą nie odpowiadać polskim warunkom i stanowią źródło błędu.
- Przyjęto założenie, że udział sprzedaży danego preparatu ze względu na poszczególne wskazania w jego ogólnej sprzedaży jest stały w kolejnych miesiącach. Założenie to może powodować rozbieżność uzyskanych rezultatów z rzeczywistymi.

Ograniczenia dotyczące obu metod:

- Prognozę sprzedaży DDD poszczególnych preparatów i ich udziałów w rynku dokonano w oparciu o dane historyczne. Otrzymane w ten sposób rezultaty mają charakter przybliżony i mogą być obarczone błędem.
- Udział preparatu Sycrest® w scenariuszu prognozowanym [redacted]. W rzeczywistości udziały asenapiny mogą kształtować się w inny sposób, stąd prognoza ta stanowi pewne przybliżenie i jest źródłem błędu o nieznanym odchyleniu.
- Przeprowadzona symulacja wyników nie uwzględnia wpływu zmian cen detalicznych i odpłatności pacjenta na wielkość sprzedaży poszczególnych preparatów, co może mieć wpływ na końcowe rezultaty.

8. DYSKUSJA

Analiza wpływu na budżet miała na celu oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest® w leczeniu epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub jako nietolerancja leku.

Dokładne oszacowanie wielkości populacji docelowej niniejszej analizy było znacznie utrudnione ze względu na brak wiarygodnych i dostatecznie szczegółowych źródeł danych, dotyczących liczby pacjentów z ChAD w Polsce, częstości wystąpień epizodów manii oraz przebiegu leczenia pozwalającym wyznaczyć liczbę pacjentów po niepowodzeniu i nietolerancji poprzedniej terapii. Autorzy poglądowych publikacji zwracają uwagę na powszechne niestosowanie się pacjentów do terapii [49] oraz zjawisko bardzo oddalonego w czasie (nawet o ponad dekadę) momentu skorzystania z pomocy lekarskiej w stosunku do pierwszego wystąpienia zaburzeń psychicznych [50]. Oszacowanie populacji docelowej utrudnia również duży rozrzut długości trwania epizodu manii (u ok. połowy pacjentów od 4 do 15 tygodni [51]). Z tego względu analizę przeprowadzono dodatkowo bazując na wielkości sprzedaży aptecznej poszczególnych analizowanych preparatów. Dane dotyczące liczby sprzedanych DDD każdego z leków stosowanych w rozważanym wskazaniu stanowią najdokładniejsze źródło informacji o wysokości kosztów płatnika związanych z tymi preparatami. Część z uwzględnianych w analizie substancji jest wskazana również w innych schorzeniach niż epizody manii w ChAD, stąd konieczne było ustalenie odsetka DDD sprzedanych w analizowanym wskazaniu. W tym celu oraz w celu przybliżenia liczebności populacji wykorzystano najbardziej wiarygodne i dokładne z odnalezionych danych, pochodzące jednak z różnych źródeł, takich jak roczniki statystyczne Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN), dane Głównego Urzędu Statystycznego, dane z badań RTC włączonych do przeglądu systematycznego ([redacted]) oraz publikacje Rybakowski 2004 [34] i Mantere 2004. Tak liczne i rozłączne źródła danych zestawione w analizie stanowią zagrożenie dla jednoznaczności prowadzonych oszacowań, w szczególności oszacowań populacyjnych wymagających dodatkowo określenia uśrednionych schematów terapii, niezwykle trudnych do ujednolicenia w przypadku analizowanego schorzenia. Najlepszym źródłem danych dla niniejszej analizy byłyby pełne rejestry chorych wraz z badaniem schematów ich leczenia, wszystkie inne próby określenia wydatków za pomocą zebranych źródeł mogą stanowić jedynie przybliżenie prognozowanych wydatków płatników. Przeprowadzone analizy wrażliwości wskazują jak ważne dla tego typu analiz jest określenie dawkowania leków i jakie konsekwencje w planowaniu wydatków mogą mieć odmienne założenia odnośnie tego parametru.

Ważnym elementem analizy było zatem zaprezentowanie realnych wydatków ponoszonych na preparaty przeciwpsychotyczne szacowanych w oparciu o sprzedaż leków, nie zaś obarczone wieloma założeniami obliczenia populacyjne. Zdecydowano się przy tym nie ograniczać całkowitych

wydatków poszczególnych substancji czynnych do II linii terapii (za wyjątkiem asenapiny), gdyż takie oszacowania wiązałyby się ze zbyt dużą liczbą dodatkowych założeń i ograniczeń. Koszty inkrementalne pozostają takie same niezależnie od rozważanej linii terapii, zatem konsekwencje zastosowanego podejścia widoczne są jedynie w całkowitych wydatkach aktualnych i prognozowanych, które są wyższe niż miałoby to miejsce w przypadku ograniczenia sprzedaży wszystkich substancji czynnych do II linii terapii.

W ramach prognozy sprzedaży poszczególnych preparatów wykorzystano [redacted] Otrzymane wyniki są obarczone pewnym błędem estymacji, jednakże zastosowane modele pozwalają na zminimalizowanie tego błędu i wychwycenie trendów niemożliwych do ujęcia za pomocą prostej regresji liniowej.

Ze względu na fakt, że asenapina nie była dotąd refundowana w Polsce, prognozy jej sprzedaży w przypadku wprowadzenia na wykaz leków refundowanych dok[redacted]

Ustalona na potrzeby analizy grupa limitowa związana jest głównie z faktem konieczności wyodrębnienia osobnej grupy limitowej leku stosowanego w wyselekcjonowanej populacji jaką mają być pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Niemniej jednak szereg istniejących grup limitowych pozwala na obserwację iż dla każdej substancji i jej drogi podania stosowanej w leczeniu ChAD tworzone są osobne grupy limitowe, co z pewnością zwiększa dostęp pacjentów do poszczególnych terapii – także tych o wyższej cenie zbytu. Podobnie w przypadku finansowania i utworzenia odrębnej grupy limitowej dla asenapiny, pacjenci mogliby uzyskać dostęp do kolejnej substancji o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, stosowanej w przypadku nieskuteczności wcześniejszej terapii.

9. BIBLIOGRAFIA

1. NICE. Bipolar disorder.The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Guidance/Clinical Guidelines, http://publications.nice.org.uk/bipolar-disorder-cg38/introduction (6.6.2012).
2. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996; 276(4):293–299.
3. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, et al. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *Journal of affective disorders*. 1990; 20(2):135–141.
4. Pini S, De Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(4):425–434.
5. Szádóczky E, Papp Z s, Vitrai J, et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *Journal of affective disorders*. 1998; 50(2-3):153–162.
6. Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, et al. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of affective disorders*. 2002; 68(2-3):203–213.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSMIV-TR) 2000*.
8. ICD-10 Version:2010. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en (6.6.2012).
9. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002; 59(6):530–537.
10. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003; 60(3):261–269.
11. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003; 64(6):680–690; quiz 738–739.
12. Psychology Tools » Young Mania Rating Scale (YMRS). http://psychology-tools.com/young-mania-rating-scale/ (6.6.2012).
13. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry research*. 1997; 73(3):159–171.
14. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*. 2001; 58(9):844–850.
15. [redacted]
16. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r.
17. ChPL Sycrest. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf (6.6.2012).
18. ChPL Zyprexa. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf (6.6.2012).
19. Indeks leków MP - Olanzapina (olanzapine) opis substancji. http://indeks.mp.pl/desc.php?id=618 (6.6.2012).
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030664 (6.3.2013).
21. ChPL Abilify. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf (6.6.2012).
22. Indeks leków MP - Arypiprazol (aripiprazole) opis substancji. http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1813 (6.6.2012).
23. ChPL Seroquel (kwetiapina). http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1132,seroquel-25-mg,2.html#t_4_1 (6.6.2012).
24. Indeks leków MP - Kwetiapina (quetiapine) opis substancji. http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1017 (6.6.2012).

25. Centrum Informacji o Leku - ChPL Rispolept. http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1102,rispolept.html (6.6.2012).
26. Indeks leków MP - Rysperydon (risperidone) opis substancji. http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=697 (6.6.2012).
27. Centrum Informacji o Leku - ChPL Zeldox. http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1431,zeldox.html (6.6.2012).
28. Indeks leków MP - Zyprazydon (ziprasidone) opis substancji. http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1710 (6.6.2012).
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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. http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625 (6.6.2012).
30. [redacted]
31. [redacted]
32. Medycyna Praktyczna MP OnLine. http://www.mp.pl/index.php?_tc=CDC81458FA8E4406B5CCD6821216AB62 (2.1.2012).
33. PROSPER S.A. http://www.prosper.pl/ (17.9.2012).
34. Rybakowski J, Suwalska A, Łojko D, et al. Częstość występowania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych wśród chorych na depresję leczonych przez psychiatrów w warunkach ambulatoryjnych.
35. Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_lu_nps2011_wyniki_nsp2011_22032012.pdf (24.5.2012).
36. PUBL_oz_maly_rocznik_statystyczny_2011.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_oz_maly_rocznik_statystyczny_2011.pdf (21.5.2012).
37. Mantere O, Suominen K, Leppa¨ma¨ki S, et al. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS).
38. Rocznik Statystyczny Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii za rok 2009. http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html (19.3.2012).
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 2.11. 2007 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=09592 (28.5.2012).
40. Raport na temat wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu refundacji leków w roku 2010.
41. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4873&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
42. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-czerwiec 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5084&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
43. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-kwiecień 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5012&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
44. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5129&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
45. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-luty 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4914&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
46. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-maj 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5047&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).
47. Komunikat NFZ - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2012). http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4955&szukana=Warto%B6%E6%2Brefundacji%2Bcen%2Blek%F3w%2Bwed%B3ug%2Bkod%F3w%2BEAN (7.3.2013).

48. [redacted]
49. Święcicki Ł. Praktyczne aspekty leczenia manii. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej*. 2009; 2(3):132–139.
50. Kasprzak M, Kiejna A. Współchorobowość zaburzeń psychicznych — dane epidemiologiczne. *Psychiatria*. 2010; 7(1):1–10.
51. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Archives of general psychiatry*. 2010; 67(4):339–347.

10. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1. Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na preparaty przeciwpsychotyczne [mln zł] 13
Tabela 2. Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na leczenie epizodów manii 13
Tabela 3. Szacowana liczebność populacji 13
Tabela 4. Wydatki płatnika publicznego (NFZ) w roku 2011 ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [mln zł] 14
Tabela 5. Leczeni ogółem w 2009 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań 25
Tabela 6. Szacowana liczba leczonych w 2011 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań 26
Tabela 7. Szacowana liczebność populacji docelowej oraz ze wskazaniami do stosowania asenapiny w latach 2013–2015 27
Tabela 8. Udziały poszczególnych wskazań w sprzedaży ogólnej analizowanych substancji czynnych 29
Tabela 9. Średnie udziały poszczególnych wskazań w sprzedaży poszczególnych analizowanych substancji czynnych 30
Tabela 10. Liczba chorych w poszczególnych kategoriach diagnostycznych 33
Tabela 11. Ceny preparatu Sycrest® 36
Tabela 12. Udział poszczególnych opakowań preparatu Sycrest® 36
Tabela 13. Średnia długość terapii [31] 37
Tabela 14. Dawkowanie leków przeciwpsychotycznych – średnia dawek odpowiadających monoterapiom i terapiom skojarzonym 38
Tabela 15. Substancje czynne uwzględnione w analizie z podziałem na grupy limitowe 39
Tabela 16. Szacowana liczebność populacji docelowej oraz ze wskazaniami do stosowania asenapiny w latach 2013–2015 40
Tabela 17. Szacowana liczebność populacji w której asenapina będzie stosowana w latach 2013–2015 41
Tabela 18. Scenariusz aktualny - wydatki płatnika w latach 2013–2015 dla opcji populacyjnej 41
Tabela 19. Scenariusz prognozowany - wydatki płatnika w latach 2013–2015 dla opcji populacyjnej 42
Tabela 20. Wydatki inkrementalne dla opcji populacyjnej w latach 2013–2015 42
Tabela 21. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej 43
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej – perspektywa płatnika publicznego 43
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji populacyjnej – poszerzona perspektywa płatnika 44
Tabela 24. Scenariusz aktualny dla opcji sprzedażowej- wydatki płatnika w latach 2013–2015 45
Tabela 25. Scenariusz prognozowany dla opcji sprzedażowej- wydatki płatnika w latach 2013–2015 46
Tabela 26. Wydatki inkrementalne dla opcji sprzedażowej w latach 2013–2015 46
Tabela 27. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej 47
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej– perspektywa płatnika publicznego 47
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla opcji sprzedażowej – poszerzona perspektywa płatnika 47

Rysunek 1. Schemat wyznaczania udziałów leków sprzedawanych w epizodzie manii w ChAD 28