



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 62/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r.

w sprawie oceny leku Sycrest (asenapina)(EAN: 5909990792146)
we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii
w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po
niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Rada Przejrzystości uważa za uzasadnione objęcie refundacją leku Sycrest (asenapina), 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146 we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w ramach wspólnej grupy limitowej olanzapiny doustnej.

Uzasadnienie

Asenapina jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Dowody naukowe o skuteczności klinicznej przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych, choć brak jest badań bezpośrednio porównujących asenapinę ze skutecznością działania wybranych komparatorów – olanzapinę, aripiprazolem oraz kwetiapiny. Wnioski w tym zakresie mogą mieć zatem jedynie charakter pośredni, niezależnie od różnych zastrzeżeń co do sposobu prowadzenia badań. Badania dotyczące asenapiny oraz komparatorów uzyskały jednakże pozytywną ocenę w skali Jadad. Wyniki badań naprzemiennie wskazują zalety i ograniczenia stosowania asenapiny i analizowanych komparatorów. Większy odsetek pacjentów utraconych w przypadku stosowania asenapiny w porównaniu z komparatorami może wiązać z dłuższym czasem trwania badania w przypadku asenapiny, co może mieć istotne znaczenie przy wzięciu pod uwagę specyfikę przebiegu choroby w omawianej grupie wskazań. Dotyczyć to może także częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic odnośnie ciężkich działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem asenapiny w porównaniu z placebo oraz w pośrednich porównaniach ze stosowanymi komparatorami. Z analizy ekonomicznej wynika, że współczynnik efektów do poniesionych kosztów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy poszerzonej, jest najkorzystniejszy dla olanzapiny. Utworzenie nowej grupy limitowej dla asenapiny zgodnie z propozycją wnioskodawcy, z pominięciem faktu, że jedynie 2 spośród 6 prezentacji leku



miałyby być objęte pozytywną refundacją, nie wpłynęłoby znacząco na koszty z perspektywy płatnika publicznego, ale stopniowo doprowadziłyby prawdopodobnie do znacznych odstępstw z perspektywy pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest (asenapina) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDAKTOWANE], w ramach nowej grupy limitowej, następujących dawek i opakowań:

- Sycrest (asenapina), 5 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146
- Sycrest (asenapina), 10 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792177.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Sycrest (asenapina), 5 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146.

Problem zdrowotny

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) 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.

Choroba afektywna dwubiegunowa jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. W badaniach obejmujących populację europejską częstość schorzenia mieściła się w granicach od 0,1% do 2,4%. Rozpowszechnienie ChAD typu I w Europie waha się natomiast od 0,3% do 1%. Zgodnie z rejestrem Instytutu Psychiatrii i Neurologii w 2009 roku w poradniach zdrowia psychicznego oraz w psychiatrycznych oddziałach całodobowych z powodu epizodów afektywnych, depresji nawracających i zaburzeń dwubiegunowych oraz innych afektywnych zaburzeń nastroju leczono w Polsce 268 254 osoby; tj. 703 osoby na 100 000 ludności.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Sycrest (grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AH05) zawiera substancję czynną asenapinę. Mechanizm działania asenapiny nie został w pełni poznany. Farmakologia receptorowa sugeruje, iż skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Działania kliniczne asenapiny mogą wynikać również z działania na inne receptory, w tym 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α 2-adrenergiczne.

Preparat Sycrest został zarejestrowany w procedurze centralnej 01.09.2010 r. Według ChPL „Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych” (w ChPL nie odniesiono się do linii leczenia).

Alternatywne technologie medyczne

Asenapina należy do leków przeciwpsychotycznych II generacji (atypowych neuroleptyków) podobnie jak: olanzapina, aripiprazol i kwetiapina, które wnioskodawca wybrał jako komparatory. Analitycy Agencji nie mieli możliwości przytoczenia uzasadnienia wnioskodawcy co do wyboru komparatorów, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dokumentu zawierającego analizę problemu decyzyjnego (APD), pomimo powoływania się na ten dokument w analizie klinicznej (AKL). Brak ten skutkuje utrudnioną weryfikacją założeń przyjętych w analizie wnioskodawcy. Niemniej jednak, proponowane komparatory wymieniane są jako technologie alternatywne w odnalezionych przez

analityków Agencji wytycznych praktyki klinicznej. Również opinie ekspertów klinicznych potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych.

Wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – PTP 2011 w ChAD podstawową formą farmakoterapii jest stosowanie leków normotymicznych, a leki przeciwpsychotyczne powinny być stosowane jako uzupełnienie dla klasycznych leków normotymicznych (I generacji), takich jak sole litu, walproinian i karbamazepina. W leczeniu manii o umiarkowanym nasileniu wszystkie leki przeciwpsychotyczne są skuteczne w monoterapii, podobnie jak wszystkie leki normotymiczne I generacji. W manii o znacznym nasileniu zaleca się kojarzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych z lekami normotymicznymi, takimi jak lit czy walproinian. W celach doraźnych można również stosować iniekcje domięśniowe, np. olanzapiny lub arypiprazolu.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy wnioskodawcy była ocena asenapiny (ASN) stosowanej w terapii dodanej do leku normotymicznego (LN) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I u pacjentów dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tyg. stosowania danego leku (nie sprecyzowano jakiego) lub nietolerancji leczenia.

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących ASN w skojarzeniu z LN z jakimkolwiek wybranym aktywnym komparatorem w terapii skojarzonej, tj. olanzapiną (OLN), arypiprazolem (ARP) lub kwetiapiną (QTP). Do analizy głównej włączono badanie APOLLO (Szegedi 2012) porównujące ASN z placebo (PLC) w terapii skojarzonej z litem (Li) lub walproinianami (VP) u pacjentów z objawami epizodów manii i mieszanych w przebiegu ChAD pomimo wcześniejszego leczenia normotymikami, składające się z 12 tyg. fazy głównej (APOLLO 12) oraz 40 tyg. fazy rozszerzonej (APOLLO 40). Populacja tego badania różni się od wnioskowanej, gdyż obejmuje również pacjentów z epizodami mieszanymi. Ponadto, sprecyzowano rodzaj leku (normotymiczny – Li, VP) przyjmowany przed terapią ASN (we wniosku refundacyjnym brak doprecyzowania rodzaju wcześniejszej terapii). Wyniki badania zestawiono z wynikami RCT porównujących technologie alternatywne z PLC (wszystkie interwencje w skojarzeniu z LN), tj. 3 RCT dotyczącymi OLN, 1 RCT dotyczącym ARP, 2 RCT dotyczącymi QTP.

Dodatkowo w poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono 2 badania RCT oceniające monoterapię ASN vs PLC (a także monoterapię OLN vs PLC): ARES 3b (McIntyre 2009a) i ARES 3a (McIntyre 2010a) oraz ich kontynuację – badanie ARES 9 (McIntyre 2009b, badanie typu non-inferiority) oceniające ASN względem OLN (protokół badania zakładał porównanie ASN z OLN, jednak wyniki porównania cytowane w AKL wnioskodawcy nie znajdują się w publikacji źródłowej) oraz badanie ARES 40 (McIntyre 2010b) ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ASN i OLN.

W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) punkty końcowe oceniano po 2, 3 i 12 tyg. i zaobserwowano:

- większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie po 12 tyg. (OR [95%CI] = 1,75 [1,11; 2,74]);
- większą szansę przejścia w fazę remisji choroby po 3 i 12 tyg. (odpowiednio: OR [95%CI]= 1,85 [1,12; 3,05]; OR [95%CI]= 1,77 [1,12; 2,81]);
- poprawę kontroli objawów manii:
 - w skali oceniającej nasilenie objawów manii (YMRS) po 2, 3 i 12 tyg. (odpowiednio MD [95%CI] = -2,50 [-4,44; -0,56]; MD [95%CI] = -2,40 [-4,62; -0,18]; MD [95%CI]= -2,96 [-5,49; -0,43]),
 - w skali oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej (CGI-BP) po 3 i 12 tyg. terapii - w domenie mania (odpowiednio: MD [95%CI]= -0,33 [-0,59; -0,07]; MD [95%CI]= -0,50 [-0,82; -0,18]), jak również w domenie ogólny przebieg ChAD (odpowiednio: MD [95%CI]= -0,30 [-0,55; -0,05]; MD [95%CI]= -0,35 [-0,66; -0,05]),

- większą poprawę wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (SF-36) w komponentcie psychicznym (MD [95%CI]= 5,22 [1,55; 8,88]) i pogorszenie w komponentcie fizycznym (MD [95%CI]= -2,52 [-4,91; -0,13]) po 3 tyg., natomiast brak różnic po 12 tyg.;
- brak istotnych statystycznie różnic: w częstości wystąpień pogorszenia manii i depresji po 12 tyg. terapii, w kontroli objawów depresji raportowanych w skali oceny nasilenia objawów ChAD (CGI-BP-S), depresji (MADRS) oraz skłonności samobójczych (ISST), w średniej zmianie wyniku w skali oceny satysfakcji z życia (Q-LES-Q) po 3 i 12 tyg.

Wyniki raportowane w fazie rozszerzonej (APOLLO 40) nie potwierdziły korzyści stosowania asenapiny w skojarzeniu z Li lub VP w porównaniu z PLC w długoterminowej terapii (łącznie 52 tyg.) – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych. Terapią skojarzona była dobrze tolerowana.

W badaniach dotyczących interwencji alternatywnych stosowanych w skojarzeniu z LN: OLN (badania Tohen 2002 i Tohen 2008b), ARP (badanie Vieta 2008) i QTP (badanie Sachs 2004 i Yatham 2007) w porównaniu z PLC (wszystkie interwencje w skojarzeniu z Li lub VP a dla OLN również z karbamazepiną, CRB), podobnie jak w przypadku porównania ASN z PLC, zaobserwowano poprawę kontroli objawów manii (OLN, ARP, QTP) oraz depresji (OLN + Li lub VP, QTP), z wyjątkiem schematu OLN + CRB. Należy zwrócić uwagę, że badania dla technologii wnioskowanej oraz alternatywnych znacznie różniły się okresem trwania terapii (12 tyg. vs 6 tyg.) i wobec tego do zestawienia wyników badania APOLLO z wynikami badań dotyczących interwencji alternatywnych należy odnosić się z dużą ostrożnością.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa obejmuje wyniki badań dla stosowania ASN w terapii złożonej oraz monoterapii.

W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) zanotowano statystycznie istotną większą częstość występowania: zdarzeń niepożądanych uznanych za powiązane z przyjmowaną terapią (50% vs 37%, OR [95%CI] = 1,68 [1,08; 2,61]), wzrostu masy ciała (5% vs 1%, OR [95%CI] = 8,80 [1,09; 71,19]), w tym wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ (20% vs 5%, OR [95%CI] = 4,26 [1,96; 9,27]), jak również większy średni wzrost masy ciała (MD [95%CI]= 1,60 [0,85; 2,35]).

Różnice w częstości występowania objawów pozapiramidowych, średniej zmiany w skalach oceny nasilenia objawów pozapiramidowych, objawów metabolicznych oraz pozostałych działań niepożądanych (w tym ciężkich) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny niższy poziom trójglicerydów oraz większy wzrost poziomu glukozy na czczo. Natomiast wpływ na poziom cholesterolu i prolaktyny był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Wyniki dla fazy rozszerzonej (APOLLO 40) wskazują na brak różnic znamienych statystycznie w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych związanych z raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (z wyjątkiem większego wzrostu poziomu glukozy na czczo, MD [95%CI]= 15,40 [5,95; 24,85]).

W badaniach dotyczących technologii alternatywnych, w przeciwieństwie do wyników dla porównania ASN z PLC, nie odnotowano znamienego wzrostu częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w porównaniu do placebo oraz raportowano istotny statystycznie wzrost poziomu trójglicerydów na czczo dla OLN + CRB. Z kolei, podobnie jak w badaniu dotyczącym technologii wnioskowanej, zaobserwowano istotnie statystycznie większą częstość wzrostu masy ciała (oraz większy średni wzrost masy ciała) dla stosowania OLN + Li lub VP oraz kwetiapiny w skojarzeniu z lekiem normotymicznym w porównaniu z placebo. Należy jednak mieć na uwadze, że dla niektórych punktów końcowych raportowanych dla technologii wnioskowanej nie były dostępne

porównania żadnej z interwencji alternatywnych z placebo, a dla kilku dostępne porównania z placebo dotyczyły tylko niektórych technologii opcjonalnych.

W badaniu APOLLO (12 i 40) odsetek utraconych pacjentów był większy niż w badaniach dotyczących interwencji alternatywnych, co może wynikać z dłuższego okresu obserwacji w badaniu APOLLO (12 tyg., 52 tyg. vs 6 tyg.).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wyniki dla monoterapii ASN vs PLC (ARES 3a, 3b) były porównywalne z wynikami dla terapii skojarzonej (APOLLO). Poza tym w badaniu ARES 9, typu non-inferiority, wykazano, że ASN rzadziej niż olanzapina powoduje przyrost masy ciała (różnica istotna statystycznie). Według badania ARES 40 monoterapia asenapiną była dobrze tolerowana po 52 tyg. stosowania, a skuteczność leczenia została długoterminowo utrzymana.

Według ChPL, do bardzo często zgłaszanych reakcji niepożądanych podczas leczenia asenapiną należą senność i niepokój; do często zgłaszanych: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zgłaszano często zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonię, akatyzję, dyskinezę, parkinsonizm, sedację, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipostezię w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni i zmęczenie. Poza tym odnotowano ciężkie reakcje alergiczne i oraz ryzyko wystąpienia pęcherzy, owrzodzeń i nadżerek w obrębie jamy ustnej podczas terapii asenapiną (FDA 2011), a także podejrzewa się zwiększone ryzyko wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) podczas terapii lekami neuroleptycznymi (MHRA 2009).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności leczenia asenapiną w terapii skojarzonej z litem, w porównaniu z terapią skojarzoną olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną z litem u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – monoterapią olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną – zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie objawów choroby w ciągu 2 tygodni stosowania danego leku lub jako nietolerancja leczenia.

Populacja docelowa we wniosku nie jest doprecyzowana i jest szersza od populacji przyjętej w AE wnioskodawcy (we wniosku brak doprecyzowania po nieskuteczności jakiejś terapii asenapiną może być stosowana, natomiast w analizie założono, że asenapinę stosować się będzie po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną). Należy zwrócić uwagę na definicję populacji docelowej (osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych związanych z ChAD typu I, po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji, wymagające zastosowania terapii skojarzonej), natomiast wyniki odnośnie remisji u pacjentów leczonych asenapiną w skojarzeniu z lekiem normotymicznym pochodzą z badania APOLLO 12, do którego włączono pacjentów pomimo wcześniejszego stosowania leków normotymicznych – a nie leków przeciwpsychotycznych II generacji.

W AE wnioskodawcy dokonano zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych oraz oszacowano współczynniki kosztów-efektywności, bez szacowania współczynników inkrementalnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w 12 tygodniowym horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Pominięto koszty leczenia, jak również wpływ na jakość życia działań niepożądanych, dla których nie wykazano różnic w częstości występowania dla poszczególnych terapii (uwzględniono wzrost masy ciała, przyjmując niższą wartość użyteczności tego stanu).

W AE wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości. Największy wpływ na wnioskowanie w analizach jednokierunkowych miało założenie dotyczące [REDAKTURA]. Nie stwierdzono błędów w założeniach oraz wartościach zmiennych wprowadzonych do modelu wnioskodawcy, które miałyby wpływ na wnioskowanie.

Wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR) z perspektywy płatnika publicznego dla poszczególnych terapii przedstawiają się następująco: asenapina [REDAKTOWANE], olanzapina [REDAKTOWANE], aripiprazol [REDAKTOWANE], kwetiapina [REDAKTOWANE]. Natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent): asenapina [REDAKTOWANE], olanzapina [REDAKTOWANE], aripiprazol [REDAKTOWANE], kwetiapina [REDAKTOWANE]. Komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do poniesionych kosztów jest olanzapina.

Zgodnie z zapisami art. 13 ustawy z 12 maja 2011 roku o refundacji, cena progowa zbytu netto wnioskowanych leków, z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio: [REDAKTOWANE],

[REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy poszerzonej: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ceny obliczone powyżej są poprawne przy założeniu takiej samej ceny dawki 5 i 10 mg – założenie przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) 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 (definiowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub nietolerancja leku). Z powodu braku szczegółowych danych w BIA wnioskodawcy przeprowadzono oszacowanie w dwóch opcjach – populacyjnej oraz sprzedażowej. Opcja populacyjna uwzględnia populację pacjentów po niepowodzeniu leczenia olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną (we wniosku refundacyjnym brak doprecyzowania odnośnie do wcześniejszej terapii), lecz z powodu braku precyzyjnych danych wydaje się być obarczona większą możliwością błędu niż opcja sprzedażowa, dlatego przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do opcji sprzedażowej. Należy zwrócić uwagę, że opcja sprzedażowa nie ogranicza stosowania asenapiny do pacjentów po niepowodzeniu leczenia – brak w niej wyszczególnienia linii leczenia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

Dane sprzedażowe przedstawione przez NFZ (refundacja apteczna poszczególnych substancji czynnych) wydają się spójne z danymi wykorzystanymi w AE wnioskodawcy. W wariantcie podstawowym analizy BIA wnioskodawcy założono, że asenapina [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] udziały w rynku estymowano na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Uwzględniono jedynie koszty leków. Przyjęto założenie, że dzienny koszt terapii asenapiną będzie taki sam bez względu na jednakową cenę dawki 5 i 10 mg – zgodnie z wnioskami refundacyjnymi. Należy zwrócić uwagę, że założenie takie prawdziwe jest jedynie z perspektywy NFZ (w przypadku perspektywy poszerzonej ceny poszczególnych dawek będą się różniły z powodu dopłaty pacjenta równej różnicy między ceną leku i limitem finansowania). Przyjęto, że asenapina utworzy nową grupę limitową, w której podstawę limitu będzie wyznaczać opakowanie 10 mg x 60 tabl. Wnioski o objęcie refundacją dotyczą jedynie 2 rodzajów preparatu leczniczego Sycrest (5mg x 60 tabl. oraz 10mg x 60 tabl.), natomiast w BIA wnioskodawcy szacują udziały w rynku dla wszystkich dostępnych w Polsce prezentacji preparatu Sycrest (5mg x 20 tabl., 5mg x 60 tabl., 5mg x 100 tabl. oraz 10mg x 20 tabl., 10mg x 60 tabl., 10mg x 100 tabl.) na podstawie danych sprzedażowych z okresu 09.2011 – 04.2012, kiedy Sycrest nie był refundowany. Pominięto fakt, że jedynie 2 spośród 6 prezentacji leku mogą zostać objęte pozytywną decyzją o refundacji, co na pewno wpłynie w znaczący sposób na ich udziały w rynku. Przyjęcie takiego założenia najprawdopodobniej nie wpłynie znacząco na szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego (płatnik ponosi koszty jedynie do wysokości limitu minus wartość ryczałtu), jednak z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego założenia może prowadzić do znacznych odstępstw od stanu faktycznego (wartość dopłaty powyżej limitu finansowania najprawdopodobniej będzie miała dla pacjenta kluczowe znaczenie podczas wyboru leku).

Oszacowano inkrementalny [redacted] wydatków związany z pozytywną decyzją o refundacji asenapiny z perspektywy NFZ na poziomie [redacted] odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. Z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015: [redacted]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej, której celem jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją wnioskowanego preparatu, [redacted]

Wnioskodawca wskazuje, iż [redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących asenapiny w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Polska rekomendacja PTP 2012 i kanadyjska CANMAT ISBD 2013 są pozytywne zarówno odnośnie do monoterapii asenapiną, jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym, pozytywna rekomendacja niemiecka AWMF 2012 odnosi się tylko do monoterapii. Według ogólnych zaleceń stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) zawartych w polskiej rekomendacji: „leczenie LPIIG, tak jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż ryzyko pogorszenia wpisane jest w naturę psychoz. Dlatego zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.”

Francuska rekomendacja Prescrire 2012 i brytyjska ELMMB 2012 są negatywne – wg Prescrire asenapina to lek o mniejszej skuteczności a większym ryzyku wystąpienia zespołu neuroleptycznego niż interwencje alternatywne, wg ELMMB asenapina należy do leków, dla których brak wystarczających dowodów klinicznych lub istnieją odpowiednie alternatywy. W amerykańskiej rekomendacji VA/DoD 2010 jedynie wspomniano o asenapinie jako o nowym leku.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 7 instytucji. Pozytywne zarówno w odniesieniu do monoterapii asenapiną, jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym, są rekomendacje: francuska HAS 2011 (korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych), kanadyjska CADTH CDEC 2012 (ASN tańsza i o lepszym profilu bezpieczeństwa niż OLN) i australijska PBAC 2011 (nowa opcja terapeutyczna; oszczędności w przypadku przechodzenia na ASN pacjentów stosujących OLN). Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami to: brytyjska GMMMG 2010 (jedynie leczenie ostrej fazy, bez leczenia podstawowego; niski priorytet) i nowozelandzka PHARMAC 2012 (warunkiem neutralność kosztowa ASN w stosunku do aripiprazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków). Szkocka rekomendacja SMC 2012 jest negatywna ze względu

na niewystarczająco wiarygodną analizę ekonomiczną wnioskodawcy, szwedzka rekomendacja TLV 2012 - ze względu na brak medycznego uzasadnienia dla wyższego kosztu ASN w porównaniu do najtańszych na rynku atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Do linii leczenia odniosły się jedynie rekomendacje kanadyjskie. Rekomendacja refundacyjna CADTH CDEC 2012 zaleca finansowanie asenapiny w terapii skojarzonej z litem lub diwalproeksem sodu po niepowodzeniu terapii przy pomocy tańszych atypowych środków przeciwpsychotycznych ze względu na nietolerancję lub brak odpowiedzi, natomiast wg wydanej rok później rekomendacji klinicznej CANMAT ISBD 2013 wyniki badań klinicznych pozwalają na przesunięcie asenapiny w algorytmie leczenia ostrych epizodów manii do I linii (w rekomendacji z 2009 r. asenapina była zalecana w II linii leczenia).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-4350-4/2013, „Wniosek o objęcie refundacją leku Sycrest (asenapina), 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792177 we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii”, Warszawa, kwiecień 2013.