

ANALIZA EKONOMICZNA

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Założenia analizy	9
1.1. Cel	9
1.2. Uzasadnienie wyboru komparatorów	9
1.3. Problem zdrowotny	10
1.3.1. ChAD	10
1.3.2. Epidemiologia	10
1.3.3. Kryteria diagnostyczne	10
1.3.4. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej	11
1.3.5. Przebieg i rokowanie	13
1.3.6. Postępowanie terapeutyczne	13
1.3.7. Wytyczne leczenia epizodów manii	14
1.4. Interwencja – asenapina (Sycrest®)	15
1.5. Komparatory	16
1.5.1. Olanzapina	16
1.5.2. Arypiprazol	17
1.5.3. Kwetiapina	19
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej	20
2. Metodyka	22
2.1. Populacja docelowa	22
2.2. Perspektywa analizy	22
2.3. Horyzont czasowy	22
2.4. Pomiar efektów	22
2.5. Pomiar kosztów	23
2.6. Założenia analizy	24
2.7. Charakterystyka modelu	25
2.8. Prawdopodobieństwa poszczególnych stanów	28
2.9. Dyskontowanie	29
2.10. Analiza wrażliwości	29
2.11. Próg opłacalności	30
3. Dane źródłowe	32

3.1.	Efekty zdrowotne.....	32
3.1.1.	Odsetek pacjentów z remisją	32
3.1.2.	Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała w wyniku terapii.....	32
3.1.3.	Przerywanie terapii.....	33
3.2.	Użyteczności	34
3.3.	Koszty	35
3.3.1.	Leki	35
3.3.2.	Hospitalizacja	37
3.3.3.	Wizyty ambulatoryjne	38
4.	Walidacja modelu	39
4.1.	Walidacja wewnętrzna	39
4.2.	Walidacja zewnętrzna	39
4.3.	Walidacja konwergencji	41
5.	Wyniki	42
5.1.	Wyniki oceny klinicznej	42
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej.....	42
5.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	42
5.2.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	43
5.3.	Analiza wrażliwości	45
5.3.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	46
5.3.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	47
6.	Podsumowanie	51
7.	Wnioski.....	52
8.	Ograniczenia.....	53
9.	Dyskusja.....	55
10.	Bibliografia.....	58
11.	Spis elementów	61
12.	Aneks	63
12.1.	Użyteczności – przeprowadzony przegląd systematyczny.....	63
12.2.	Modele ekonomiczne – przeprowadzony przegląd systematyczny.....	71
12.3.	Zestawienie parametrów analizy.....	79
12.3.1.	Stałe modelu	79
12.3.2.	Parametry w probabilistycznej analizie wrażliwości	79
12.3.3.	Parametry w jednokierunkowej analizie wrażliwości	82

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARP	Arypiprazaol
ASN	Asenapina
CEAC	Wykres krzywej opłacalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik efektywności kosztowej (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
ChAD	Choroba Afektywna Dwubiegunowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost Minimization Analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (<i>Disability Adjusted Life Years</i>)
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka (<i>Daily Defined Dose</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IPiN	Instytut Psychiatrii i Neurologii
LAM	Lamotrygina
LI	Lit
LN	Lek normotymiczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OLN	Olanzapina

OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALD	Dni życia skorygowane jakością (<i>Quality Adjusted Life Days</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QTP	Kwetiapina
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
VA	Kwas walproinowy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy jest ocena opłacalności terapii asenapiną (Sycrest®) w terapii skojarzonej w Polsce u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie dwóch tygodni stosowania danego leku lub jako nietolerancja leczenia.

Metodyka Populację docelową dla asenapiny stanowią osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniакаalnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) typu I, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (nieustępowanie bądź pogorszenie objawów po okresie dwóch tygodni leczenia lub nietolerancja na lek) wymagające zastosowania terapii skojarzonej. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). Ze względu na charakter jednostki chorobowej uwzględniono 12-tygodniowy horyzont czasowy. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji oceniano w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Uwzględniono przy tym punkty końcowe związane z remisją choroby oraz wzrostem masy ciała powyżej 7%. Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano na podstawie badania oceniającego jakość życia u pacjentów z ChAD. W analizie uwzględniono koszty preparatów (uwzględniono również koszt litu jako leku skojarzonego), koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych. Koszt asenapiny uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, pozostałe koszty oszacowano natomiast w oparciu o odpowiednie obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz zarządzenia Prezesa NFZ. Model opracowano w postaci drzewa decyzyjnego. Zmienność wyników analizy testowano w ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości (jednokierunkowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości).

Wyniki W ramach przeprowadzonej analizy efektywności indywidualnie dla każdej substancji stosowanej w terapii skojarzonej (asenapina, olanzapina, aripiprazol oraz kwetiapina) wyznaczono efekty zdrowotne (QALY) i koszty poszczególnych terapii oraz współczynniki kosztów-efektywności (CER). Przeprowadzone obliczenia oparto na wynikach badań RCT włączonych do analizy klinicznej, w ramach której stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyżej wymienionych leków. Wyniki prezentowane skojarzonych dotyczące efektów zdrowotnych powinny być zatem traktowane z dużą ostrożnością, w szczególności nie powinny być pomiędzy sobą porównywane.

Perspektywa płatnika publicznego

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio:

████████████████████ dla asenapiny; ████████████████████

████████████████████ dla olanzapiny, ████████████████████

██████████ dla aripiprazolu oraz ██████████
dla kwetiapiny. Oszacowana cena zbytu netto za 1 DDD (10 lub 20 mg) asenapiny, przy której CER dla asenapiny nie jest wyższy od żadnego z pozostałych współczynników CER wynosi ██████████

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio:

██████████ dla asenapiny; ██████████

██████████ dla olanzapiny, ██████████

██████████ dla aripiprazolu oraz ██████████

dla kwetiapiny. Oszacowana cena zbytu netto za 1 DDD (10 lub 20 mg) asenapiny, przy której CER dla asenapiny nie jest wyższy od żadnego z pozostałych współczynników CER wynosi ██████████

Wyniki cechował znaczny rozrzut i zmienność zależna od przyjmowanych parametrów wejściowych przy czym parametrami najbardziej znacząco wpływającymi na wynik były ██████████.

Wnioski

Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania stosowania terapii asenapiną skojarzonej z lekiem normotycznym do pozostałych terapii skojarzonych, a efekty zdrowotne tych terapii reprezentowano jedynie na potrzeby poglądowe. Należy także podkreślić, że uzyskane wyniki cechuje znaczna niepewność i ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii asenapiną (Sycrest®) w terapii skojarzonej w Polsce u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie dwóch tygodni stosowania danego leku lub jako nietolerancja leczenia.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

Populacja: osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) typu I, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (nieustępowanie objawów przez okres dwóch tygodni lub nietolerancja na lek), wymagające zastosowania terapii skojarzonej.

Interwencja: asenapina - Sycrest® (ASN)

Komparatory:

- olanzapina (OLN),
- aripiprazol (ARP),
- kwetiapina (QTP).

Zarówno oceniana interwencja jak i komparatory stosowane w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju.

Punkty końcowe: efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY) koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Ze względu na krótki horyzont czasowy (12 tygodni), w celu lepszego zobrazowania różnic, efekty zdrowotne przedstawiono dodatkowo za pomocą dni życia skorygowanych jakością (QALD).

1.2. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

1.3. Problem zdrowotny

1.3.1. ChAD

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. [2]

1.3.2. 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. [2] Przegląd badań epidemiologicznych pochodzących z krajów pozaeuropejskich wskazuje, że rozpowszechnienie ChAD waha się od 0,3% do 1,5%. [3] Z kolei w badaniach obejmujących populację europejską częstość schorzenia mieściła się w granicach od 0,1% do 2,4%. [4–7] Rozpowszechnienie ChAD typu I w Europie waha się natomiast od 0,3% do 1%.

1.3.3. 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). [2] Z uwagi na różnice pomiędzy oboma systemami klasyfikacji, poniżej zaprezentowano każdy z nich oddzielnie.

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. [2, 8]

ICD 10

Choroba afektywna dwubiegunowa według klasyfikacji ICD 10 (F-31.0-31.9) charakteryzuje się wystąpieniem dwóch lub większej liczby epizodów, podczas których nastroj 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. [2, 9]

1.3.4. Objawy choroby afektywnej dwubiegunowej

Objawy choroby są zależne od epizodu, w trakcie którego znajduje się chory. Często pacjenci nadużywają alkoholu lub innych substancji, co prowadzi do pogłębienia objawów i dodatkowo zwiększa ryzyko samobójstwa.

Depresja

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. [10] Szacuje się, że chorzy z ChAD od 32% do ponad 50% czasu spędzają w okresach depresji. [11, 12]

Mania

Epizody manii występują rzadziej niż stany depresji, jednak związane z nimi ekstremalne zachowania mogą być niebezpieczne zarówno dla chorych, jak i otoczenia. Dlatego też pacjenci w takim stanie często wymagają hospitalizacji dla bezpieczeństwa własnego i innych. Chorzy podczas epizodu manii wykazują ekspansywny, bardzo silny afekt, zazwyczaj euforyczny lub drażliwy. Obserwowane są wtedy:

- nadmierna, rozdmuchana pewność siebie,
- odhamowanie, np. zbyt szczere, kłótnie czy poufale zachowanie,
- gadatliwość, często podniesiony głos i bardzo szybkie mówienie, co w połączeniu z goniwą myśli może prowadzić do niespójności i niezrozumiałości mowy,
- zwiększona produktywność i kreatywność, jednak w miarę rozwoju epizodu niepokój, łatwe rozpraszanie się oraz brak możliwości koncentracji uniemożliwiają realizację zadań,
- zmniejszona potrzeba snu; brak zmęczenia mimo małej ilości lub braku snu, co może prowadzić do wyczerpania organizmu,
- nadaktywność – trudności z siedzeniem / staniem w miejscu, wiercenie się, nadmierna gestykulacja,
- zwiększony apetyt,
- zaburzona samokontrola i ocena sytuacji, co może skutkować ryzykownymi zachowaniami,
- zwiększenie libido,
- w ostrych przypadkach możliwe objawy psychotyczne, takie jak urojenia i zgodne z nastrojem halucynacje lub też urojenia prześladowcze, zazwyczaj zgodne z tematem przewodnim – takim jak przekonanie, że inni próbują pokrzyżować plany chorego lub zabrać mu jego „moc”,
- utrata zdrowego rozsądku – chorzy nie uważają się za chorych, dlatego też próby leczenia są przez nich uważane za sposoby zepsucia im reputacji lub też zabrania im ich „siły”.

Wszystkie opisane dla manii symptomy, oprócz objawów psychotycznych, występują też w hipomanii, jednak ich nasilenie jest wówczas mniejsze. [2]

Stany mieszane

Stany mieszane charakteryzują się jednoczesnym, pełnym spełnianiem kryteriów zarówno epizodu manii, jak i depresji – codziennie przez przynajmniej tydzień (wg. American Psychiatric Association). Kombinacja chorobliwie depresyjnego nastroju z nadaktywnością i goniwą myśli sprawia, że stany mieszane są szczególnie niebezpieczne dla pacjentów. [2]

Częstość występowania epizodów

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. [2]

1.3.5. 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. [2]

W populacji obciążonej ChAD ryzyko zgonu jest około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. [13] 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.

1.3.6. Postępowanie terapeutyczne

Leczenie ChAD, zgodnie z wytycznymi, uzależnione jest od stanu klinicznego pacjenta i obejmuje:

- leczenie ostrego epizodu manii lub epizodu mieszanego,
- leczenie ostrego epizodu depresji,
- zapobieganie kolejnym epizodom.

Leczenie ostrego epizodu manii

W trakcie epizodu manii konieczne jest odstawienie leków przeciwdepresyjnych oraz prowadzenie właściwego postępowania farmakologicznego, w ramach którego stosuje się leki przeciwpsychotyczne, benzodiazepiny, sole litu, kwas walproinowy oraz karbamazepinę. W ciężkich epizodach manii należy stosować leki przeciwpsychotyczne lub kwas walproinowy ze względu na ich szybki początek działania, natomiast w stanach znacznego pobudzenia, wymagających leczenia bez zgody pacjenta, zaleca się parenteralne podawanie leków przeciwpsychotycznych lub benzodiazepin. W łagodnych epizodach manii oprócz leków przeciwpsychotycznych dopuszcza się również alternatywne stosowanie kwasu walproinowego, soli litu lub karbamazepiny. W pierwszej kolejności należy stosować atypowe leki przeciwpsychotyczne, ze względu na ich potwierdzoną skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa, szczególnie do działań motorycznych. U chorych z zaburzeniami snu zaleca się dodatkowo pochodne benzodiazepiny, takie jak klonazepam lub lorazepam. [14]

W przypadku gdy epizod manii wystąpi pomimo stosowania długotrwałej terapii podtrzymującej, należy zoptymalizować leczenie, zmodyfikować dawkowanie (ewentualnie zwiększając dawkę) oraz

upewnić się czy pacjent stosuje się do zaleceń lekarskich. Jeśli epizod manii pojawi się pomimo optymalnego leczenia podtrzymującego, należy zastosować terapię lekiem przeciwpsychotycznym skojarzonym z kwasem walproinowym lub solami litu, a w postaciach opornych na leczenie można rozważyć zastosowanie klozapiny lub elektrowstrząsów. [14]

Leczenie epizodu manii powinno być kontynuowane do czasu ustąpienia objawów, co zwykle trwa 3 miesiące. Należy stopniowo redukować dawkę, aż do całkowitego odstawienia terapii. W niektórych przypadkach leki wdrożone w fazie ostrej mogą być kontynuowane w ramach terapii długotrwałej, o ile taka jest planowana. [14]

1.3.7. Wytyczne leczenia epizodów manii

W zgodnej opinii większości wytycznych 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, aripiprazol, rysperydon oraz ewentualnie zyprazydon. Do pozostałych leków normotymicznych w wytycznych bywa zaliczana karbamazepina.

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.

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

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.

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. [1]

1.4. Interwencja – asenapina (Sycrest[®])

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. [15]

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 α 2-adrenergiczne. [15]

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. [15]

Działania niepożądane:

- bardzo częste: niepokój, senność, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,
- częste: zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonia, akatyzyja, dyskineza, parkinsonizm, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipostezja w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni, 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, mlekokot. [15]

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 Europejską Agencję Leków (EMA) 1 września 2010 roku pod nazwą Sycrest (H. Lundbeck A/S). [1]

Status refundacyjny

Asenapina obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych.

1.5. Komparatory

1.5.1. Olanzapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH03

Farmakodynamika

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

Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że olanzapina selektywnie redukuje pobudzającą czynność neuronów dopaminergicznego 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” (przeciwłękowym). [16]

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. [16, 17]

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 dobową 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 odstawić stopniowo zmniejszając dawkę. [16]

Działania niepożądane

- częste: eozynofilia, zwiększenie stężenia cholesterolu, zawroty głowy, akatyzia, 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. [16, 17]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnaniezoną datą pierwszej rejestracji leku w Polsce jest 27 września 1996 roku (preparat Zyprexa wytwarzany przez Eli Lilly Nederland BV). [1]

Status refundacyjny

W wykazie leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające olanzapinę, takie jak: Anzarin, 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. [18]

1.5.2. Arypiprazol

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AX12

Mechanizm działania

Skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowego typu I związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i serotoniny 5HT1a, a także antagonistycznym działaniem wobec receptora serotoniny 5HT2a. W badaniach *in vitro* aripiprazol wykazywał duże powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoniny 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów D4, 5HT2c i 5HT7, a także α 1-adrenergicznych i histaminowych H1. Aripiprazol cechuje się również umiarkowanym powinowactwem do miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny, natomiast nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych. [19, 20]

Wskazania do stosowania

Lek jest wskazany w leczeniu schizofrenii oraz epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I oraz w zapobieganiu kolejnym epizodom maniакаlnym u pacjentów, u których występują głównie epizody maniакаlne, i którzy odpowiadają na leczenie aripiprazolem. [20]

Dawkowanie

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

W zapobieganiu nawrotom epizodów maniакаlnych: należy kontynuować leczenie, stosując ustaloną dawkę w okresie ostrego epizodu. Dostosowanie dawki dobowej, w tym jej zmniejszenie, należy rozważyć na podstawie stanu klinicznego. [20]

Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach były akatyzja i nudności, każde występujące częściej niż u 3% pacjentów leczonych aripiprazolem podawanym doustnie. Ponadto w trakcie leczenia aripiprazolem 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. [20]

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.). [1]

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. [18]

1.5.3. Kwetiapina

Grupa farmakoterapeutyczna

N05AH04

Mechanizm działania

Kwetiapina ma powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D₁ i D₂). 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. [21]

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. [21, 22]

Dawkowanie

Lek można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami normotymicznymi. Całkowita dawka dobową 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. [22]

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, żółtaczką, złośliwy zespół neuroleptyczny,

- bardzo rzadkie: cukrzyca, reakcje anafilaktyczne, zapalenie wątroby, obrzęk naczyńworuchowy, zespół Stevensa-Johnsona, dyskinezy późne. [21, 22]

Rejestracja

Najwcześnieszą odnaniezoną datą rejestracji leku w Polsce jest 15 lipca 1999 roku (preparat Seroquel wytwarzany przez AstraZeneca UK Ltd.). [41]

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. [18]

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeglądem systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. [23]

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię złożoną z asenapiny i leku normotymicznego względem terapii olanzapiną, aripiprazolem, czy kwetiapiną skojarzonych z lekiem normotymicznym, w ramach przeglądu systematycznego rozważano możliwość i zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego. Na podstawie metodyki, komparatorów, populacji włączanych do badań oraz rodzajów wyników prezentowanych podejmowano decyzję o możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie odnalezionych badań klinicznych. [23]

Wnioski z analizy homogeniczności badań przeprowadzonej w ramach przeglądu systematycznego

Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie ASN vs: OLN, ARP i QTP w terapiach skojarzonych z LN (lek normotymiczny) można oprzeć wyłącznie na wynikach porównania każdej z interwencji z terapią LN + PLC (porównanie pośrednie bez dostosowania; *naive indirect comparison*). [23]

Brak możliwości porównania w terapiach skojarzonych asenapiny względem komparatorów uniemożliwia przeprowadzanie porównania kosztów i efektów tych terapii w ramach analizy ekonomicznej (porównywalne są jedynie koszty stosowanych substancji czynnych). W związku z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia dotyczącymi wykonywanych analiz ekonomicznych [24] dla tych terapii zaprezentowano wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynniki kosztów-efektywności (CER), lecz nie szacując współczynników inkrementalnych. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia dla wszystkich porównań zostały oszacowane ceny progowe.

Tabela 1.
Rodzaje porównań w analizie

Komparator	Rodzaj analizy	Uzasadnienie
Kwetiapina	Prezentacja kosztów i efektów terapii	Brak możliwości porównania leków (różnice pomiędzy grupami referencyjnymi)
Arypiprazol		Brak możliwości porównania leków (różne okresy obserwacji)
Olanzapina		Brak możliwości porównania leków (różne okresy obserwacji)

2. METODYKA

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla asenapiny stanowią osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) typu I, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, wymagające zastosowania terapii skojarzonej. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby po okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub nietolerancja na lek.

2.2. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

2.3. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12-tygodniowy horyzont czasowy. Założenie to podyktowane jest charakterem jednostki chorobowej oraz ocenianych interwencji. Przyjęty horyzont czasowy odpowiada przeciętnemu czasowi trwania epizodu manii (8-12 tygodni [25]), umożliwia więc odzwierciedlenie wszystkich wykazanych w badaniach RCT, istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie kosztów i wyników zdrowotnych. Ponadto jest okresem obserwacji faz przedłużonych randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Ze względu na fakt, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do śmiertelności ani innych klinicznie istotnych w dłuższym okresie punktów końcowych, nieuzasadnione jest ekstrapolowanie wyników poza przyjęty horyzont czasowy.

2.4. Pomiar efektów

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji oceniano na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. [23]

W analizie klinicznej uwzględniono punkty końcowe związane z remisją choroby oraz wzrostem masy ciała (powyżej 7%), ponieważ wpływają one na koszty leczenia i/lub jakość życia pacjentów.

W analizie zaniedbano ewentualne efekty związane ze śmiertelnością ze względu na brak dowodów na istnienie zależności pomiędzy stosowanym leczeniem i prawdopodobieństwem zgonu. [23]

Nie uwzględniono innych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa ze względu na brak istotności statystycznej różnic (np. poszczególne objawy pozapiramidowe) lub zaniedbywalny wpływ na jakość życia chorych (np. nudności czy suchość w jamie ustnej). [23]

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników badania oceniającego jakość życia pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [26] odnalezionego w ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu baz informacji medycznych (szczegółowy opis wyszukiwania zamieszczony został w aneksie).

2.5. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) w związku ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych i stabilizujących nastrój w epizodach manii, hospitalizacją związaną z wystąpieniem epizodu, a także kontynuacją leczenia pacjentów z ChAD w warunkach ambulatoryjnych w okresie do 12-go tygodnia po wystąpieniu epizodu. Z uwagi na krótki horyzont czasowy, odpowiedni dla analizowanej jednostki chorobowej, w analizie uwzględniono jedynie koszty bezpośrednie medyczne.

Nie uwzględniono kosztów leków stosowanych doraźnie w ciężkich epizodach manii, ponieważ nie stanowią one kosztów różniących między porównywanymi grupami. Założono ponadto, że wszyscy pacjenci ze wskazaniami do terapii skojarzonej będą stosowali lit jako terapię stabilizującą nastrój. Stanowi to pewne uproszczenie analizy (inne leki stabilizujące to walproiniany i karbamazepina), lecz ze względu na fakt, że ta kategoria nie generuje kosztów różniących pomiędzy grupami, przyjęcie takiego założenia nie wpłynie na ostateczne wyniki analizy. Nie określono dawkowania leków normotymicznych we wszystkich badaniach klinicznych (w tym w badaniu dla asenapiny) w związku z czym niemożliwe było uwzględnienie ewentualnych różnic w dawkowaniu leku stabilizującego w zależności od stosowanego leczenia przeciwpsychotycznego.

Aby lepiej zobrazować przebieg leczenia w ramach głównego scenariusza analizy uwzględniono możliwość przerywania terapii przez pacjentów leczonych z powodu manii. Jest to zgodne z charakterem schorzenia (pacjenci w stanie manii nie są skłonni do podejmowania leczenia, jak i kontynuowania leczenia już podjętego).

Pominięto koszty leczenia działań niepożądanych stosowanej terapii, ponieważ większość z nich nie różniła się istotnie między terapiami aktywnymi, a te, które były istotnie różne, jak np. wzrost masy ciała, nie wymagały leczenia w analizowanym horyzoncie czasowym lub, jak w przypadku nudności czy suchości w jamie ustnej, nie generowały znaczących kosztów.

Koszt diagnostyki został wliczony w koszt hospitalizacji oraz specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych, dlatego nie uwzględniono go jako osobnej kategorii kosztowej. Stosowane leki nie generują dodatkowych kosztów podania (wszystkie preparaty są podawane doustnie).

W analizie uwzględniono trzy kategorie kosztowe wymienione poniżej:

- koszt leków,
- koszt hospitalizacji,
- koszt wizyt ambulatoryjnych.

Koszt dostępnych w sprzedaży opakowań asenapiny uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, koszt opakowań pozostałych leków – z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 września 2012r. [18] Podczas wyznaczania kosztów pozostałych preparatów (olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu) uwzględniono wyłącznie opakowania refundowane obecnie przez NFZ co było podyktowane prawdopodobnymi istotnymi zmianami przyszłych udziałów leków, które nie znalazły się obecnie na wykazie leków refundowanych (a były obecne na wykazach wcześniejszych), a co za tym idzie odmienną ceną wyznaczoną za pomocą średnich ważonych tymi udziałami, nie odzwierciedlającą zmian na rynku spowodowanych refundacją odpowiednich preparatów.

Jednostkowy koszt wizyt specjalistycznych oraz hospitalizacji w związku z epizodem manii (w punktach) wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień z dnia 17.10.2011. [27] (z późn. zm. [28]) Wartość punktu rozliczeniowego przyjęto jako średnią wartość punktu w umowach na świadczenia określonego typu między NFZ i ośrodkami zdrowia (ważoną liczbą świadczeń, na które podpisano umowy) z roku 2012 w oparciu o dane zawarte w Informatorze o Umowach [29]. Do określenia liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji przyjęto dane z rejestru świadczeń realizowanych przez zakłady psychiatrycznej opieki zdrowotnej w 2009 roku udostępniane przez Instytut Psychiatrii i Neurologii (IPiN). [30]

Tabela 2.
Źródła danych wykorzystywane w analizie

Dane	Źródło
Koszt asenapiny	Podmiot Odpowiedzialny
Koszt pozostałych leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
Koszt hospitalizacji	Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna u leczenie uzależnień, Informator o Umowach, dane publikowane przez IPiN
Koszt wizyt ambulatoryjnych	

2.6. Założenia analizy

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto następujące założenia:

- do analizy włączono pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia monoterapią olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji,
- uwzględniono 12 tygodniowy horyzont czasowy (zgodnie z wytycznymi i zaleceniami ekspertów klinicznych jest to minimalny czas terapii),
- skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji oceniano w oparciu o badania kliniczne włączone do przeprowadzonej analizy klinicznej,
- uwzględniono punkty końcowe wpływające na koszty leczenia i jakość życia pacjentów takie jak: remisja choroby i wzrost masy ciała powyżej 7%,
- nie modelowano śmiertelności wśród pacjentów z manią (ze względu na przyjęty horyzont czasowy oraz na brak udowodnionych różnic pomiędzy terapiami),
- użyteczność poszczególnych stanów zdrowia oszacowano w oparciu o badanie odnalezione w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania badań oceniających jakość życia chorych z ChAD,
- uwzględniono koszty leków, koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty obliczono z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, w przypadku współpłacenia za leki (ze względu na charakter analizy występuje równoważność perspektywy płatnika publicznego oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów),
- dla terapii skojarzonej, jako koszt leku skojarzonego z lekiem przeciwpsychotycznym przyjęto koszt terapii litem, jako jednym z najczęściej stosowanych stabilizatorów nastroju,
- uwzględniono możliwość przerywania leczenia,
- pominięto koszty leczenia, jak również wpływ na jakość życia działań niepożądanych, dla których nie wykazano różnic w częstości występowania dla poszczególnych terapii.

2.7. Charakterystyka modelu

Niniejsza analiza została opracowana w celu porównania kosztów i efektywności terapii stosowanych w leczeniu epizodu manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Model został opracowany w postaci drzewa decyzyjnego.

Na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano stany mające potencjalny wpływ na koszty leczenia lub jakość życia chorych w stanie manii. Wyodrębniono remisję choroby – po wystąpieniu której jakość życia pacjentów ulega istotnej poprawie, oraz wzrost masy ciała wynikający z zastosowanej terapii, co z kolei wpływa negatywnie na dalszą jakość życia chorych.

Schemat zastosowanego modelu zaprezentowano na rysunku poniżej, natomiast charakterystykę poszczególnych stanów opisano szczegółowo w poniższej tabeli (Tabela 3).

Rysunek 1.
Schemat modelu

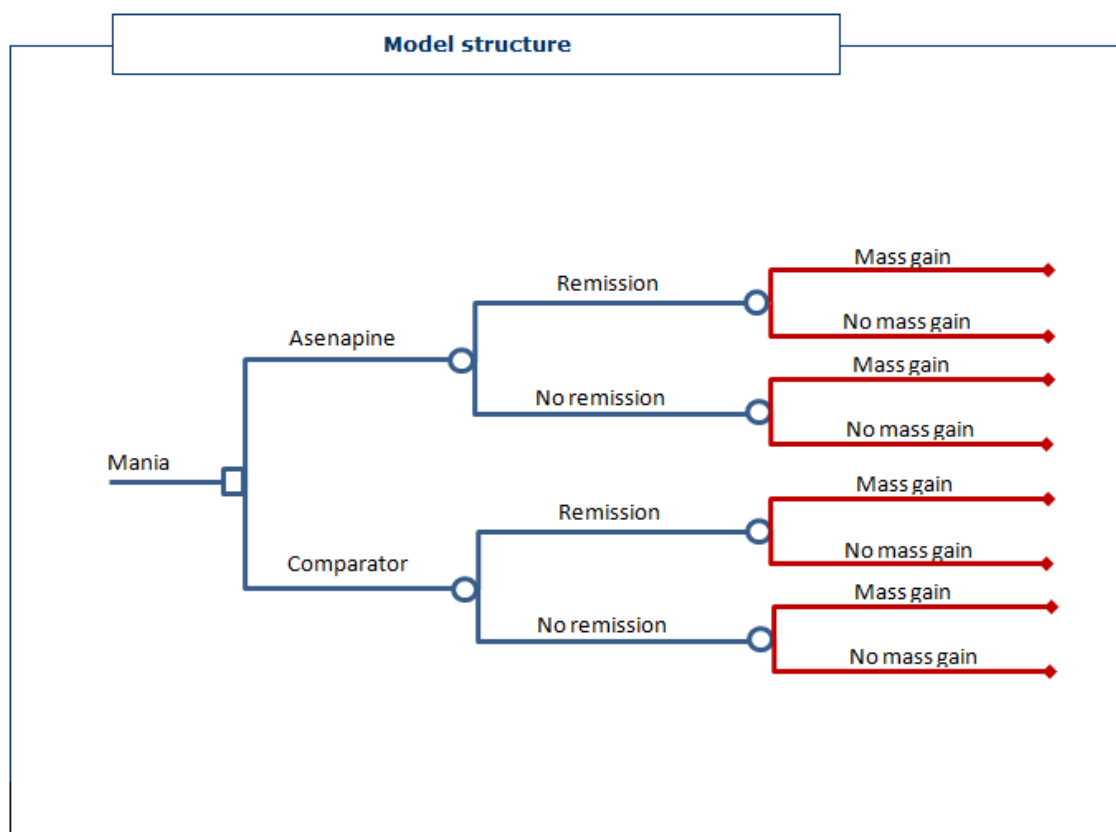


Tabela 3.
Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu

Stany w modelu	Charakterystyka
Mania	Stan, w którym pacjenci włączani są do modelu i pozostają w nim przez pierwsze 3 tygodnie. W stanie tym naliczane są koszty leków, koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych. Jakość życia pacjentów jest niższa niż w stanie stabilnej choroby afektywnej-dwubiegunowej.
Remission	Stan, w którym u pacjentów wystąpiła remisja choroby, czyli nie wykazują już objawów manii. W tym stanie ponoszone są wydatki związane z wizytami u specjalisty. Opcjonalnie mogą być naliczane również koszty leków. Jakość życia jest przyjęta na poziomie stabilnej choroby afektywnej-dwubiegunowej.
No remission	Pacjenci nadal pozostają w stanie manii. Naliczane są koszty leków, wizyt specjalistycznych oraz koszty hospitalizacji części z pacjentów, którzy jej wymagają. Jakość życia pacjentów jest niższa niż w stanie stabilnej choroby afektywnej-dwubiegunowej.
Mass gain	Stan dotyczy części pacjentów, u których zaobserwowano wzrost masy ciała. Wzrost masy nie generuje dodatkowych kosztów, jest natomiast związany ze spadkiem jakości życia.
No mass gain	W stanie tym nie są naliczane dodatkowe koszty ani też nie następuje spadek jakości życia związany z masą ciała.

Wielkościami odpowiadającymi za ocenę jakości życia w modelu są dni życia skorygowane jakością (QALD) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Pierwszy z parametrów został obliczony wg następującego wzoru:

$$QALD = U_{baseline} \cdot TimeHorizon - (U_{baseline} - U_{mania}) \cdot T_{mania} - \Delta U_{hosp} \cdot T_{hosp} - \Delta U_{massgain} \cdot Ods_{massgain} \cdot T_{massgain}$$

gdzie:

$U_{baseline}$ - użyteczność w stanie stabilnym choroby afektywnej-dwubiegunowej,

$TimeHorizon$ - horyzont czasowy (w dniach),

U_{mania} - użyteczność w stanie manii,

T_{mania} - czas przebywania w manii (w dniach),

ΔU_{hosp} - spadek użyteczności związany z hospitalizacją,

T_{hosp} - średni czas hospitalizacji (w dniach),

$\Delta U_{massgain}$ - spadek użyteczności związany ze wzrostem masy ciała,

$Ods_{massgain}$ - odsetek pacjentów, u których nastąpił wzrost masy ciała,

$T_{massgain}$ - czas w ciągu którego wzrost masy ciała powoduje spadek użyteczności (założono, że efekt ten nie powoduje spadku jakości życia od samego początku, lecz dopiero po pewnym czasie, parametr podany w dniach).

Liczbę lat życia skorygowaną jakością skalkulowano natomiast korzystając z następującej zależności:

$$QALY = QALD / 365.$$

Koszty :

$$KOSZT = K_1 \cdot T_1 + K_2 \cdot N_2 + K_3 T_3,$$

Gdzie:

K_1 – koszt dziennej dawki leku,

T_1 – czas podawania leku (w dniach),

K_2 – koszt wizyty ambulatoryjnej

N_2 – średnia liczba wizyt ambulatoryjnych,

K_3 – koszt osobodnia hospitalizacji,

T_3 – średnia liczba osobodni hospitalizacji.

Średnią liczbę ambulatoryjnych wizyt u specjalisty wyznaczono wg zależności:

$$N_2 = N_2^{(1)} \cdot Ods_{Hosp} + N_2^{(2)} (1 - Ods_{Hosp}),$$

gdzie:

$N_2^{(1)}$ – liczba wizyt ambulatoryjnych w przypadku pacjentów wymagających hospitalizacji,

$N_2^{(2)}$ – liczba wizyt ambulatoryjnych w przypadku pacjentów nie wymagających hospitalizacji,

Ods_{Hosp} – odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji.

2.8. Prawdopodobieństwa poszczególnych stanów

Prawdopodobieństwo uzyskania remisji oraz wzrostu masy ciała oszacowano niezależnie korzystając z prawdopodobieństw bazowych (wyznaczonych na podstawie badań RCT dla grupy placebo lub – opcjonalnie – dla asenapiny) oraz ilorazów szans uzyskanych na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego. [23] Korzystano przy tym z zależności opisanej poniżej.

$$p_2 = \frac{OR_{2 vs 1} \cdot p_1}{1 - p_1 \cdot (1 - OR_{1 vs 1})}$$

gdzie:

p_2 – prawdopodobieństwo zajścia zdarzenia w grupie leczonej lekiem 2,

p_1 – prawdopodobieństwo zajścia zdarzenia w grupie leczonej lekiem 1,

$OR_{2\ vs\ 1}$ – iloraz szans dla zajścia zdarzenia w grupie leczonej lekiem 2 w porównaniu z grupą leczoną lekiem 1.

W przypadku braku parametrów pozwalających na bezpośrednie wyznaczenie żądanych prawdopodobieństw korzystano z następujących przekształceń:

$$OR_{1\ vs\ 2} = \frac{1}{OR_{2\ vs\ 1}},$$

$$OR_{3\ vs\ 1} = OR_{3\ vs\ 2} \cdot OR_{2\ vs\ 1}.$$

2.9. Dyskontowanie

Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy (12 tygodni) w modelu nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

2.10. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu zmiennym rozkładów o odpowiednich parametrach. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowej zmiennej, natomiast odchylenia od średniej stanowiły granice w jakich z prawdopodobieństwem 95% zmieniają się parametry analizy.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji uzyskano 1 000 różnych wyników dla QALY oraz kosztów które posłużyły do wyznaczenia 95% przedziałów ufności tych parametrów.

Dla danych dotyczących odsetka pacjentów porzucających terapię przyjęto rozkład beta, gdyż jest on stosowany do modelowania proporcji w przypadku, gdy jest ona ograniczona przez 0 i 1.

Dla ilorazu szans (OR, *Odds Ratio*) przyjęto rozkład logarytmiczno-normalny. Rozkład ten przypisuje się ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia w grupie badanej do szansy dla grupy kontrolnej.

W przypadku parametrów służących obliczeniu jakości życia przyjęto rozkład beta ze względu, że parametry te przyjmują wartości znajdujące się w przedziale od 0 do 1. W przypadku spadku jakości życia związanego ze wzrostem masy ciała przyjęto rozkład normalny.

Dla kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych oraz (opcjonalnie w przypadku terapii skojarzonej) kosztu leczenia dodatkowego przyjęto rozkład logarytmiczno-normalny z odchyleniem standardowym odpowiadającym 10% wartości średniej danego parametru. Ten typ rozkładu wybrano ze względu na dodatnie wartości funkcji gęstości oraz skośność rozkładu. Ustalenie odchylenia standardowego dla kosztów na zadanym poziomie podyktowane było brakiem możliwości określenia jednoznacznego schematu leczenia i co za tym idzie stosunkowo dużą niepewnością oszacowania.

Dla dziennej dawki leków, średniej liczby wizyt ambulatoryjnych oraz średniej długości hospitalizacji przyjęto rozkład normalny.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla:

- stałego odsetka pacjentów z brakiem remisji pomiędzy 3 i 12 tygodniem analizy,
- czasu leczenia bez uwzględnienia odsetka pacjentów przerywających terapię,
- bazowego odsetka chorych z remisją i wzrostem masy ciała uzyskanego na podstawie grupy pacjentów leczonych asenapiną,
- odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji równego 50% (przy 100% w scenariuszu podstawowym),
- różnych źródeł danych dotyczących dawkowania preparatów,
- jednakowej wartości użyteczności w stanie epizodu manii niezależnie od hospitalizacji pacjenta.

Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z zakresami zmienności przyjmowanymi na potrzeby analiz wrażliwości zestawiono w aneksie.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla QALY wynosi, zgodnie z wymogami AOTM oraz ustawy refundacyjnej (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) [23] Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach

2008—2010 [31], PKB per capita wyniosło 35 267 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 105 801 zł.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Efekty zdrowotne

3.1.1. Odsetek pacjentów z remisją

Z uwagi na dostępne badania oceniające odsetek pacjentów z remisją po upływie 3 tygodni leczenia w niniejszej analizie założono, że pacjenci przebywają w stanie ostrej manii przez co najmniej 3 tygodnie. Po upływie tego okresu część z nich uzyskuje remisję, natomiast pozostali doświadczają remisji w sposób liniowy do 12 tygodnia leczenia. Dla uproszczenia założono, że po upływie 12 tygodni epizod manii ustępuje u wszystkich chorych (jest to okres przyjmowany jako przeciętny czas trwania epizodu).

W celu oszacowania odsetka pacjentów z remisją po 3 tygodniach leczenia wykorzystano wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej (██████████). Jako wielkość bazową w głównym wariancie analizy przyjęto bazowy odsetek wyznaczony jako średnia z wyników dla grup placebo poszczególnych badań włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Dodatkowo, w wariancie analizy wrażliwości przyjęto odsetek pacjentów z remisją w grupie asenapiny, w oparciu o badania dla tej terapii.

Szczegółowe wartości przyjęte w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Odsetek pacjentów z remisją

Parametr	Wartość	SD / CI _{95%}
Odsetek bazowy – asenapina	██████	██████
Odsetek bazowy – placebo	██████	██████
OR ASN vs PLC	██████	██████
OR OLN vs PLC	██████	██████
OR ARP vs PLC	██████	██████
OR QTP vs PLC	██████	██████

3.1.2. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała w wyniku terapii

Leki stosowane w leczeniu epizodu ostrej manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej u części pacjentów skutkują wzrostem masy ciała, obniżającym jakość życia chorego. Niezbędne okazało się więc oszacowanie odsetka osób, u których występuje taki efekt. W tym celu wykorzystano wyniki

przeprowadzonego przeglądu systematycznego (██████████). Jako bazowy odsetek, podobnie jak w przypadku odsetka pacjentów z remisją) przyjęto wartość średnią wartość dla grup placebo w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla wszystkich porównań oraz wartość uzyskaną w grupie asenapiny (analiza wrażliwości).

Szczegółowe wartości przyjęte w analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała

Parametr	Wartość	SD / CI _{95%}
Odsetek bazowy – asenapina	██████	██████
Odsetek bazowy – placebo	██████	██████
OR ASN vs PLC	██████	██████████
OR OLN vs PLC	██████	██████████
OR ARP vs PLC	██████	██████████
OR QTP vs PLC	██████	██████████

3.1.3. Przerwanie terapii

W analizie uwzględniono przerywanie terapii poszczególnymi lekami z jakichkolwiek przyczyn. Niezbędne dane zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej (██████████). Wykorzystano przy tym parametr opisujący utratę z badania ogółem.

W żadnym z badań włączonych do analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odsetku pacjentów przerywających terapię z dowolnej przyczyny [23]. W związku z powyższym nie różnicowano tego parametru w zależności od rodzaju stosowanej terapii i przyjęto, że parametr opisujący utratę z badania ogółem oszacowany po 12 tygodniach terapii w badaniu porównującym asenapinę (w terapii skojarzonej) z placebo będzie odpowiadał wszystkim terapiom w analizie. Na potrzeby analizy wyznaczono wartość średnią z obydwu grup – badanej i kontrolnej. Przyjęto założenie, że odsetek pacjentów zaprzestających leczenia wzrasta liniowo pomiędzy 3 i 12 tygodniem terapii, a tym samym że do 3-ciego tygodnia terapii wszyscy pacjenci stosują się do wskazanego leczenia (jest to okres leczenia w którym pacjenci pozostają pod ścisłą opieką medyczną ze względu na hospitalizację chorych, założenie to pozostaje zatem bez większego wpływu na wyniki końcowe analizy gdyż koszty leczenia wliczone są wówczas w koszty hospitalizacji).

W poniższej tabeli zestawiono parametry dotyczące odsetka pacjentów przerywających terapię przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 6.
Parametry związane z przerywaniem terapii

Parametr	Wartość	SD
Przerwanie terapii po 3 tygodniach*	■	■
Przerwanie terapii po 12 tygodniach	■	■

*Założenie analizy

3.2. Użyteczności

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano w oparciu o wyniki badania Revicki 2005 [26], odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelowanego przebiegu choroby (szczegółowy opis zamieszczony został w aneksie – rozdz. 12.1.). W badaniu uczestniczyło 96 pacjentów ze stabilną ChAD powyżej 18 r.ż. Oszacowane wartości użyteczności dla stabilnego (bez epizodów manii czy depresji) stanu ChAD wahały się od 0,58 do 0,83 w zależności od rodzaju terapii. W badaniu wyznaczono również użyteczności związane ze stanem manii z podziałem względem konieczności hospitalizacji i zaawansowania objawów. Użyteczność stanu manii leczonej w warunkach szpitalnych wynosi od 0,23 do 0,26, natomiast w przypadku leczenia ambulatoryjnego od 0,29 do 0,64. Przeprowadzona w badaniu analiza regresji wykazała spadek jakości życia związany ze wzrostem masy ciała o 0,066.

Do obliczeń wykonanych w ramach niniejszego modelu wykorzystano wartości średnie (względem grup lekowych ważone liczebnościami w tych grupach) wyznaczone dla stabilnej postaci ChAD, stanu manii wymagającej hospitalizacji oraz stanu manii nie wymagającego hospitalizacji. Uwzględniono również spadek użyteczności wynikający ze wzrostu masy ciała.

Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 7.
Użyteczności dla ustabilizowanych stanów w ChAD (przy braku wzrostu masy ciała)

Stan zdrowia	n	Średnia (SD)
Lit	11	0,71 (0,22)
Walproinian	13	0,74 (0,26)
Rysperydon	22	0,83 (0,19)
Olanzapina	18	0,82 (0,20)
Lit + haloperidol	12	0,61 (0,26)
Walproinian + haloperidol	8	0,62 (0,20)
Stabilizator nastroju + rysperydon	23	0,70 (0,19)
Stabilizator nastroju + olanzapina	25	0,58 (0,23)
Stabilizator nastroju + haloperidol	20	0,62 (0,23)
Brak leczenia	18	0,74 (0,23)

Tabela 8.
Użyteczności dla stanów manii w ChAD

Terapia	Łagodnie objawy / działania niepożądane		Umiarkowane objawy / działania niepożądane	
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)
Hospitalizacja				
x*	61	0,26 (0,29)	62	0,23 (0,29)
Leczenie ambulatoryjne				
Lit	12	0,56 (0,27)	22	0,54 (0,26)
Walproinian	12	0,47 (0,26)	16	0,44 (0,32)
Rysperydon	14	0,54 (0,24)	23	0,52 (0,26)
Olanzapina	21	0,64 (0,27)	21	0,53 (0,26)
Lit + haloperidol	13	0,37 (0,19)	20	0,44 (0,25)
Walproinian + haloperidol	13	0,63 (0,25)	17	0,29 (0,30)
Stabilizator nastroju + rysperydon	27	0,54 (0,25)	24	0,41 (0,23)
Stabilizator nastroju + olanzapina	39	0,56 (0,27)	33	0,53 (0,27)
Stabilizator nastroju + haloperidol	26	0,49 (0,25)	37	0,37 (0,28)

*dowolna substancja stosowana w ramach hospitalizacji

Tabela 9.
Wartości użyteczności przyjęte w analizie

Stan zdrowia	Użyteczność stanu zdrowia	
	Średnia	SD
Stan stabilny	■	■
Stan manii nie wymagający hospitalizacji	■	■
Stan manii wymagający hospitalizacji	■	■
Wzrost masy ciała	■	■

3.3. Koszty

3.3.1. Leki

Cena jednostkowa za dobową dawkę (20 mg lub 10 mg) asenapiny została dostarczona przez Podmiot Odpowiedzialny. Cenę za miligram w przypadku pozostałych leków wyznaczono jako średnią cenę miligrama substancji w danym opakowaniu ważoną wielkością sprzedaży danego opakowania w ostatnim pełnym roku z jakiego danymi dysponowano (dane z 2011 roku), przy uwzględnieniu wyłącznie opakowań refundowanych.

W związku z tym, że w trakcie hospitalizacji pacjenta koszt terapii lekowych ponosi szpital (koszt wliczony jest w koszt hospitalizacji pacjenta), koszt substancji czynnych podawanych w trakcie hospitalizacji pacjentów ustalono na równy 0 zł.

Tabela 10.
Cena asenapiny (na rok 2012 przy uwzględnieniu 8% podatku VAT)

Nazwa	Cena ex-factory za dawkę dobową (20 mg lub 10 mg)	Wielkość opakowania	Cena hurtowa	Cena detaliczna**
Sycrest	[REDACTED]	10mg x 20 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]
		5mg x 20 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]
		10mg x 60 tabletek*	[REDACTED]	[REDACTED]
		5mg x 60 tabletek*	[REDACTED]	[REDACTED]
		10mg x 100 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]
		5mg x 100 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]

* Opakowania stanowiące podstawę dla cen detalicznych analizy

** Oddzielna grupa limitowa dla asenapiny

Tabela 11.
Średnie ważone ceny (dla opakowań refundowanych) pozostałych leków przeciwpsychotycznych (wrzesień 2012)

Substancja czynna	Cena hurtowa za mg	Cena detaliczna za mg
Olanzapina	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwetiapina	[REDACTED]	[REDACTED]
Arypiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 12.
Cena opakowania stabilizatora nastroju

Substancja czynna	Wielkość opakowania	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Cena za mg (hurtowa)	Cena za mg (detaliczna)
Lit	250 mg x 60 tabletek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jedynymi wiarygodnymi dawkami dla terapii skojarzonych, odpowiadającymi rzeczywistym dawkom stosowanym w leczeniu epizodów manii, były dane zawarte w badaniach RCT (konieczność redukcji dawki leków przeciwpsychotycznych w przypadku terapii skojarzonych i co za tym idzie znaczne różnice pomiędzy dawkami DDD, a dawkami stosowanymi w rzeczywistości lub w badaniach klinicznych), zdecydowano się więc na wykorzystanie tych danych w scenariuszu głównym analizy, testując wpływ innych źródeł danych (ChPL, DDD) na wyniki końcowe w ramach przeprowadzanej analizy wrażliwości. 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.

Tabela 13.
Dawkowanie dobowe leków przeciwpsychotycznych w terapii skojarzonej

Substancja czynna	DDD [mg]	ChPL [mg]			RCT [mg]	
		Średnia	Min	Max	Średnia	Odch.st.
Asenapina	20,00*	10,00*	10,00*	20,00*	11,80*	4,10*
Olanzapina	10,00	15,00	5,00	20,00	10,40	4,90
Kwetiapina	400,00	600,00	400,00	800,00	504,00	50,40**
Aripiprazol	15,00	15,00	15,00	30,00	19,00	1,90**

* W analizie nie uwzględniono danych na temat dawkowania - przyjęto stały koszt za dzienną terapię niezależnie od dawkowania

** brak danych o odchyleniu standardowym w materiałach źródłowych, przyjęto arbitralnie wartość 10%

3.3.2. Hospitalizacja

Wycenę punktową hospitalizacji w związku z chorobami psychicznymi oparto o Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień z dnia 17 października 2011 [27] (z późn. zm. [28]). Średni koszt punktu określono na podstawie umów zawieranych na poszczególne rodzaje świadczeń w 2012 roku.

Koszt osobodnia w szpitalu obliczono jako średni koszt dnia hospitalizacji danego typu ważony liczbą osobodni rozliczanych danym świadczeniem. Liczbę osobodni uzyskano z rejestru świadczeń psychiatrycznych z roku 2009, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii (IPiN) [30]. Dotyczą one łącznie hospitalizacji w związku z ChAD lub depresją nawracającą (rozpoznanie F31 i F33 wg klasyfikacji ICD-10). Przyjęto, że struktura podziału na typy hospitalizacji w związku z epizodem manii w ChAD będzie analogiczna jak dla całej grupy leczonych z powodu ChAD i depresji.

Tabela 14.
Koszt dnia pobytu na oddziale psychiatrycznym w zależności od typu oddziału

Kod świadczeń jednostkowych	Nazwa świadczenia	Nazwa komórki organizacyjnej	Waga punktowa za osobodzień	Średnia cena punktu	Koszt osobodnia	Liczba osobodni (dane IPiN)
5.15.12.0000034	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych	Oddział psychiatryczny	15	██████	██████	583 354
5.15.12.0000061	Świadczenia psychiatryczne dla przewlekle chorych	Oddział psychiatryczny dla przewlekle chorych	10	██████	██████	6 748
5.15.12.0000215	Świadczenia opiekuńczo – lecznicze psychiatryczne dla dorosłych	Zakład /oddział opiekuńczo - leczniczy psychiatryczny	10	██████	██████	19 910
Koszt osobodnia - średnia ważona						██████

Opierając się na standardach postępowania w leczeniu epizodów manii [25] przyjęto, że wszyscy pacjenci (w alternatywnej opcji analizy: wszyscy pacjenci wymagający hospitalizacji) przebywali w

szpitalu przez co najmniej 21 dni. Jeżeli w tym czasie uzyskali remisję następowało przerwanie hospitalizacji, w przeciwnym wypadku przebywali oni w szpitalu przez czas określony w oparciu o dane z rejestru świadczeń psychiatrycznych [30]. W analizie podstawowej była to średnia długość hospitalizacji osób z rozpoznaniem ChAD lub nawracających zaburzeń depresyjnych (F31 i F33 wg klasyfikacji ICD-10) wynosząca 42 dni.

3.3.3. Wizyty ambulatoryjne

Podawanie analizowanych leków wiąże się z koniecznością monitorowania stanu pacjenta oraz dostosowania dawek w przypadku braku zadowalających efektów. W analizie założono, że kontrola nad pacjentem w epizodzie manii będzie się odbywać w ramach wizyt ambulatoryjnych dwóch typów: porady lekarskiej terapeutycznej oraz porady kontrolnej. Wycenę punktową poszczególnych świadczeń oraz średnie koszty określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień z dnia 17 października 2011 [27] (z późn. zm. [28]). Średni koszt punktu określono na podstawie umów zawieranych na poszczególne rodzaje świadczeń w 2012 roku.

Tabela 15.
Koszt psychiatrycznej wizyty ambulatoryjnej (świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych)

Kod świadczeń jednostkowych	Nazwa świadczenia jednostkowego	Waga punktowa za wizytę	Średnia cena punktu	Koszt wizyty
5.15.12.0000257	Porada lekarska terapeutyczna	6	■	■
5.15.12.0000258	Porada kontrolna	3	■	■
Średni koszt wizyty				■

Przyjęto, że niezależnie od stanu, pacjent, który zakończył leczenie szpitalne wymagał będzie takiej samej liczby wizyt ambulatoryjnych koniecznych w celu kontroli postępów leczenia. Liczbę wizyt ambulatoryjnych przyjęto arbitralnie na 2 w analizowanych okresie (12 tygodni). Koszt generowany przez tego typu świadczenia jest kosztem wspólnym analizowanych terapii i nie wpływa na wyniki inkrementalne.

4. WALIDACJA MODELU

4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

4.2. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakterystykę niniejszego modelu, w szczególności z uwagi na postać uzyskiwanych rezultatów, które w bezpośredni sposób wynikają z przyjętych parametrów oraz horyzont czasowy obejmujący leczenie pojedynczego epizodu, w miejsce porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie do wyników badań obserwacyjnych zdecydowano się na porównanie samych parametrów wejściowych modelu, stanowiących także wyniki tychże badań. W ramach walidacji zewnętrznej skoncentrowano się więc na próbie zweryfikowania przyjętych w analizie założeń. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji identycznej z przyjętą w niniejszej analizie (pacjenci po niepowodzeniu terapii I linii bądź z nietolerancją tegoż leczenia) więc należy pamiętać, że różnice mogą wynikać z niezgodności w tym zakresie.

Badanie EMBLEM jako duże, prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne, do którego włączono 3681 pacjentów z epizodem manii z 14 państw europejskich, stanowiło największe z dostępnych badań obserwacyjnych przeprowadzonych w Europie. W publikacji Vieta 2008 [32] zaprezentowano wyniki tego badania uzyskane w przypadku chorych leczonych olanzapiną (w monoterapii lub terapii skojarzonej). W badaniu EMBLEM odsetek hospitalizacji wynosił 39% na początku badania i 8% po upływie 12 tygodni. Ze względu na odmienne systemy opieki zdrowotnej nad pacjentami z chorobami psychicznymi, oraz odmienną populację (w niniejszej analizie jest to II linia leczenia) nieuzasadnione stało się odniesienie uzyskanego odsetka do warunków polskich. W niniejszej analizie przyjęto założenie o konieczności początkowej hospitalizacji każdego pacjenta testując jednocześnie wpływ zmienności tego parametru na wyniki analizy.

Przy przyjętych w podstawowym wariantcie niniejszej analizy założeniach, wzrost masy ciała (dla horyzontu czasowego 12 tygodni) dotyczył 4,5% chorych leczonych olanzapiną. W przypadku badania EMBLEM natomiast odsetek ten wynosił 63,0%. Powyższy parametr analizowano również w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu Okasha 2009 [33]. Pacjenci w badaniu pochodzili z 75

ośrodków w Centralnej i Wschodniej Europie, na Bliskim Wschodzie i w Afryce. Po 9 miesiącach leczenia 38,1% pacjentów w grupie leczonych olanzapiną oraz 29,0% w grupie nieleczonych olanzapiną doświadczyło wzrostu masy ciała. Widoczne różnice mogą wynikać z różnic w populacjach oraz horyzoncie czasowym poszczególnych badań. Wyniki bezwzględne niniejszego modelu w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których nastąpił wzrost masy ciała są ponadto obciążone dużą niepewnością ze względu na szereg założeń (m.in. $OR_{OLNvsPLC}$ dla 12 tygodni – na podstawie którego został oszacowany parametr – został przyjęty z badania, którego horyzont wynosił jedynie 6 tygodni ze względu na brak innych danych).

W innym wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym (Dikeos 2010 [34]) 35,1% pacjentów przerwało leczenie olanzapiną w okresie 12 miesięcy. Analogiczny parametr przyjęty w analizie dla terapii olanzapiną wynosił 0% po 3 i 64,4% po 12 tygodniach leczenia, przy założeniu liniowego wzrostu odsetka pacjentów przerywających terapię pomiędzy 3 a 12 tygodniem leczenia. Identyczne wielkości przyjęto w przypadku pozostałych terapii (kwetiapiny i aripiprazolu). W badaniu Dikeos 2010 przerywanie leczenia kwetiapiną oszacowane zostało natomiast na 51,6%. Ze względu na brak danych na temat zmian ryzyka przerwania leczenia w czasie w badaniu obserwacyjnym niemożliwe stało się w pełni zweryfikowanie spójności powyższych wielkości. Wartości przyjęte w niniejszej analizie wydają się być nieco wyższe od obserwowanych w badaniach, co może być spowodowane różnicami w stanie zdrowia pacjentów, włączanych do poszczególnych badań. Należy pamiętać, że wyższy odsetek pacjentów nieleczonych ma wpływ na średnie wyniki leczenia, jednak konsekwentne ustalenie na potrzeby niniejszej analizy porzucania leczenia za badaniami RCT wykorzystanymi do oceny efektów zdrowotnych wydaje się zasadne w przypadku analizy ekonomicznej, której wynikiem jest stosunek kosztów i efektów zdrowotnych terapii.

Średnie dawkowanie poszczególnych leków określano w badaniu Okasha 2009 [33], Vieta 2008 [32] oraz Dikeos 2010 [34]. W pierwszym z nich, w przypadku olanzapiny wynosiło ono $15,8 \pm 5,5$ mg, w drugim natomiast $15,2 \pm 7,9$ mg. Średnie dawkowanie w monoterapii, na podstawie publikacji Vieta 2008, było niższe niż dla terapii skojarzonej ($14,6 \pm 8,4$ vs $15,5 \pm 7,7$ mg). W oparciu o pracę Dikeos 2010 średnie dawkowanie olanzapiny w monoterapii wynosiło $13,8 \pm 5,7$ mg, natomiast w skojarzeniu z lekiem przeciwpsychotycznym średnia dawka olanzapiny wynosiła $14,1 \pm 6,1$ mg. W przypadku niniejszej analizy dawkowanie nieznacznie różni się w zależności od przyjętej opcji i wynosi dla terapii skojarzonej dawkowanie odpowiednio: 10 mg w oparciu o DDD, 10 mg w oparciu o ChPL oraz 10,40 bazując na badaniach RCT (scenariusz główny analizy). Podobnie jak w przypadku odsetka pacjentów przerywających leczenie, stosowane schematy leczenia mogą mieć wpływ na uzyskiwane efekty zdrowotne. W związku z powyższym zasadne wydaje się wykorzystanie informacji o średnim dawkowaniu w badaniach RCT (o ile istnieją badania porównujące substancje bezpośrednio), na których opierają się także efekty zdrowotne szacowane w analizie.

Zestawienie porównywanych parametrów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Porównanie parametrów niniejszej analizy z wynikami badań obserwacyjnych

Parametr	Niniejsza analiza	EMBLEM (Vieta 2008)	Okasha 2009	Dikeos 2010
Odsetek hospitalizacji	██████████	39% na początku badania i 8% po 12 tygodniach	-	-
Wzrost masy ciała (leczenie olanzapiną)	██████████	Po 12 tygodniach: 63%	Po 9 miesiącach: 38,1%	-
Przerywanie leczenia olanzapiną	██████████	-	-	Po 12 miesiącach: 35,1%
Przerywanie leczenia kwatiapiną	██████████	-	-	Po 12 miesiącach: 51,6%
Średnie dawkowanie olanzapiny [mg]	██████████	15,2±7,9 (monoterapia: 14,6±8,4, terapia skojarzona: 15,5±7,7)	15,8±5,5 mg (monoterapia i terapia skojarzona)	monoterapia: 13,8±15,7, terapia skojarzona: 14,1±6,1

*Oszacowane na podstawie wyników badania, którego horyzont czasowy wynosił 6 tygodni

4.3. Walidacja konwergencji

W celu porównania modelu zaimplementowanego w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez Pubmed) [35], odpowiadające wymogom przeglądu systematycznego.

Model zaimplementowany w niniejszej analizie rozpoczyna się wraz z rozpoczęciem epizodu manii i kończy stanem stabilizacji, po 3 miesiącach leczenia (3 miesięczny horyzont czasowy). Końcowy stan pacjenta w modelu odpowiada stanom początkowym odnalezionych modeli a co za tym idzie nie może być do nich porównywany.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz charakterystykę odnalezionych badań zamieszono w aneksie (rozd. 12.2).

5. WYNIKI

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wyniki analizy w odniesieniu do efektów zdrowotnych wyrażonych w QALY, kosztów leczenia, odpowiednich dla analizy współczynników efektywności kosztowej (CER) oraz cen progowych asenapiny w porównaniu do olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu stosowanych w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym.

5.1. Wyniki oceny klinicznej

Liczba lat życia skorygowana jego jakością wyznaczona w ramach przeprowadzonej analizy efektywności wynosi dla asenapiny [REDACTED], dla olanzapiny [REDACTED], natomiast dla aripiprazolu oraz kwetiapiny [REDACTED]. Otrzymane wyniki nie powinny być pomiędzy sobą porównywane, ponieważ przeprowadzone obliczenia oparto na wynikach badań RCT włączonych do analizy klinicznej, w ramach której stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyżej wymienionych leków.

Tabela 17.
Wyniki oceny klinicznej asenapiny, olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu stosowanych w terapii skojarzonej

Terapia	QALY
Asenapina	[REDACTED]
Olanzapina	[REDACTED]
Aripiprazol	[REDACTED]
Kwetiapina	[REDACTED]

5.2. Wyniki oceny ekonomicznej

5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności indywidualnie dla każdej substancji stosowanej w terapii skojarzonej wyznaczono, z perspektywy płatnika publicznego, koszty związane z lekami, hospitalizacją oraz leczeniem ambulatoryjnym poszczególnych terapii. Koszty całkowite dla asenapiny wynoszą [REDACTED], dla olanzapiny [REDACTED], dla aripiprazolu [REDACTED] oraz [REDACTED] dla kwetiapiny.

Tabela 18.
Koszty terapii lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Leki	Hospitalizacja	Leczenie ambulatoryjne	Koszty całkowite
Asenapina	████	████	████	████
Olanzapina	████	████	████	████
Arypiprazol	████	████	████	████
Kwetiapina	████	████	████	████

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio: ██████ dla asenapiny; ██████ dla olanzapiny, ██████ dla arypirazolu oraz ██████ dla kwetiapiny.

Tabela 19.
Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego

Terapia	Koszty całkowite	QALY	CER	Cena progowa asenapiny (cena zbytu netto za DDD)
Asenapina	████	████	████	█
Olanzapina	████	████	████	████
Arypiprazol	████	████	████	████
Kwetiapina	████	████	████	████

Tabela 20.
Cena progowa opakowań wnioskowanej technologii (cena zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego

Analizowane porównanie	Cena progowa asenapiny (cena zbytu netto za DDD)
Sycrest®, Asenapina, 5 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	
Asenapina vs olanzapina*	████
Asenapina vs arypirazol	████
Asenapina vs kwetiapina	████
Sycrest®, Asenapina, 10 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	
Asenapina vs olanzapina*	████
Asenapina vs arypirazol	████
Asenapina vs kwetiapina	████

5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności indywidualnie dla każdej substancji stosowanej w terapii skojarzonej wyznaczono, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, koszty związane z lekami, hospitalizacją oraz leczeniem ambulatoryjnym poszczególnych terapii. Koszty całkowite dla

asenapiny wynoszą [REDACTED], dla olanzapiny [REDACTED], dla arypiprazolu [REDACTED] oraz [REDACTED] dla kwetiapiny.

Tabela 21.
Koszty terapii lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Kategoria	Leki	Hospitalizacja	Leczenie ambulatoryjne	Koszty całkowite
Asenapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Olanzapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Arypiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwetiapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio: [REDACTED] dla asenapiny; [REDACTED] dla olanzapiny, [REDACTED] dla arypiprazolu oraz [REDACTED] dla kwetiapiny.

Tabela 22.
Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Terapia	Koszty całkowite	QALY	CER	Cena progowa asenapiny (cena zbytu netto za DDD)
Asenapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Olanzapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Arypiprazol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwetiapina	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 23.
Cena progowa opakowań wnioskowanej technologii (cena zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Analizowane porównanie	Cena progowa asenapiny (cena zbytu netto za DDD)
Sycrest®, Asenapina, 5 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	
Asenapina vs olanzapina*	[REDACTED]
Asenapina vs arypiprazol	[REDACTED]
Asenapina vs kwetiapina	[REDACTED]
Sycrest®, Asenapina, 10 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	
Asenapina vs olanzapina*	[REDACTED]
Asenapina vs arypiprazol	[REDACTED]
Asenapina vs kwetiapina	[REDACTED]

5.3. Analiza wrażliwości

W celu weryfikacji wpływu zmienności poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Dokonano przy tym podziału na jednokierunkową analizę wrażliwości, w przypadku gdy zmienność jest skutkiem niepewności związanej ze sposobem oszacowania parametrów analizy oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), stanowiącą analizę wartości granicznych gdy niepewność oszacowania jest skutkiem niemożliwych do wyeliminowania ograniczeń wpływających na rozrzut parametru (związanych m.in. ze skończoną liczebnością próby w badaniach klinicznych, kosztowych itp. lub brakiem wystarczających dowodów na wiarygodne określenie dokładnej wartości parametru).

Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w niniejszej analizie oraz opis wariantów analizy jednokierunkowej zaprezentowano w aneksie. Poniżej, w formie tabelarycznej, zaprezentowano wyniki odpowiednich analiz wrażliwości uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności parametrów modelu w miejsce wartości zaimplementowanych w ramach analizy podstawowej.

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Tabela 25.

Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Terapia	Koszty całkowite		QALY		CER		Cena progowa asenapiny – cena zbytu netto za DDD*	
	95% CI-	95% CI+	95% CI-	95% CI+	95% CI-	95% CI+	95% CI-	95% CI+
Asenapina	■	■	■	■	■	■	■	■
Olanzapina	■	■	■	■	■	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■	■	■	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■	■	■	■	■	■

5.3.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach opracowania przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki. Zestawienie wyników dla analizowanych wariantów jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla następujących wariantów:

- Wariant 1 - stały odsetek pacjentów z brakiem remisji pomiędzy 3 i 12 tygodniem analizy,
- Wariant 2 - czas leczenia bez uwzględnienia odsetka pacjentów przerywających terapię,
- Wariant 3 - bazowy odsetek chorych z remisją i wzrostem masy ciała uzyskany na podstawie grupy pacjentów leczonych asenapiną
- Wariant 4 - odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji równy 50% (przy 100% w scenariuszu podstawowym),
- Wariant 5 – brak uwzględnienia dodatkowego spadku użyteczności podczas hospitalizacji,
- Wariant 6 - dawkowanie ustalone jest w oparciu o DDD (przy dawce ustalonej w oparciu o RCT w scenariuszu podstawowym),

- Wariant 7 - dawkowanie ustalone jest w oparciu o ChPL - wartość średnia,
- Wariant 8 - dawkowanie ustalone jest w oparciu o ChPL - wartość minimalna,
- Wariant 9 - dawkowanie ustalone jest w oparciu o ChPL - wartość maksymalna.

Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 26. Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Wariant analizy	Koszty całkowite				QALY				CER				Cena progowa asenapiny – cena zbytu netto za DDD*		
	ASN	OLN	ARP	QTP	ASN	OLN	ARP	QTP	ASN	OLN	ARP	QTP	OLN	ARP	QTP
Wariant podstawowy															
Wariant 1															
Wariant 2															
Wariant 3															
Wariant 4															
Wariant 5															
Wariant 6															
Wariant 7															
Wariant 8															
Wariant 9															

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Tabela 27. Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Wariant analizy	Koszty całkowite				QALY				CER				Cena progowa asenapiny – (cena zbytu netto za DDD*)		
	ASN	OLN	ARP	QTP	ASN	OLN	ARP	QTP	ASN	OLN	ARP	QTP	OLN	ARP	QTP
Wariant podstawowy															
Wariant 1															
Wariant 2															
Wariant 3															
Wariant 4															
Wariant 5															
Wariant 6															
Wariant 7															
Wariant 8															
Wariant 9															

6. PODSUMOWANIE

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności indywidualnie dla każdej substancji stosowanej w terapii skojarzonej (asenapina, olanzapina, arypiprazol oraz kwetiapina) wyznaczono efekty zdrowotne (QALY) i koszty poszczególnych terapii oraz współczynniki kosztów-efektywności (CER). Przeprowadzone obliczenia oparto na wynikach badań RCT włączonych do analizy klinicznej, w ramach której stwierdzono brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyżej wymienionych leków. Wyniki dotyczące efektów zdrowotnych powinny być zatem traktowane z dużą ostrożnością, w szczególności nie powinny być pomiędzy sobą porównywane.

Perspektywa płatnika publicznego

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio: [REDACTED] dla asenapiny; [REDACTED] dla olanzapiny, [REDACTED] dla arypiprazolu oraz [REDACTED] dla kwetiapiny. Oszacowana cena zbytu netto za 1 DDD (10 lub 20 mg) asenapiny, przy której CER dla asenapiny nie jest wyższy od żadnego z pozostałych współczynników CER wynosi [REDACTED].

Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Oszacowane współczynniki CER wynoszą dla poszczególnych terapii odpowiednio: [REDACTED] dla asenapiny; [REDACTED] dla olanzapiny, [REDACTED] dla arypiprazolu oraz [REDACTED] dla kwetiapiny. Oszacowana cena zbytu netto za 1 DDD (10 lub 20 mg) asenapiny, przy której CER dla asenapiny nie jest wyższy od żadnego z pozostałych współczynników CER wynosi [REDACTED].

Wyniki cechował znaczny rozrzut i zmienność zależna od przyjmowanych parametrów wejściowych przy czym parametrami najbardziej znacząco wpływającymi na wynik były [REDACTED].

7. WNIOSKI

Ze względu na brak odpowiednich danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania stosowania terapii asenapiną skojarzonej z lekiem normotymicznym do pozostałych terapii skojarzonych, a efekty zdrowotne tych terapii zeprezentowano jedynie na potrzeby poglądowe. Należy także podkreślić, że uzyskane wyniki cechuje znaczna niepewność i zmienność zależna silnie od przyjmowanych parametrów [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. OGRANICZENIA

- Ze względu na dostępne publikacje (brak badań head-to-head oraz znaczne różnice w populacjach włączonych do poszczególnych badań uniemożliwiające przeprowadzenie analizy pośredniej) niemożliwe okazało się przeprowadzenie porównania interwencji badanej z komparatorami.
- W analizie nie dysponowano danymi odnośnie średniego dawkowania preparatów stosowanego w standardowej praktyce klinicznej. Dawki dopuszczalne na podstawie ChPL cechuje znaczna rozpiętość, a przyjęte założenia odnośnie dawkowania (DDD, średnie dawki z badań klinicznych) mogą wpływać na koszty poszczególnych terapii.
- Na potrzeby modelowania założono, że epizod manii trwa 12 tygodni i po tym okresie wszyscy pacjenci uzyskują remisję. W rzeczywistości, u części pacjentów, okres trwania epizodu manii może być dłuższy co może wiązać się z dodatkowymi kosztami leczenia.
- Założono, że wszyscy pacjenci trwają w stanie manii co najmniej 3 tygodnie a następnie część chorych uzyskuje remisję. W okresie pomiędzy trzecim i dwunastym tygodniem leczenia pacjenci przechodzą w stan remisji w sposób liniowy. Założenie takie może nie być zgodne ze stanem faktycznym, nie odnaleziono jednak dowodów wskazujących na inny kształt rozkładu prawdopodobieństwa remisji w czasie.
- Ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami przeciwpsychotycznymi, do oceny efektywności poszczególnych terapii wykorzystano wyniki badań przeprowadzonych w populacji ogólnej pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Wyniki w populacji docelowej mogą więc różnić się od tych uzyskanych w analizie.
- Długość hospitalizacji osób z chorobą afektywną dwubiegunową jest czynnikiem osobniczym i znacznie różni się w zależności od pacjenta. Średnią długość leczenia szpitalnego przyjęto na podstawie danych z rejestru świadczeń psychiatrycznych z roku 2009, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii (IPiN) [30]. Dane nie uwzględniały jednak podziału na hospitalizację w związku z ChAD oraz związaną z depresją nawracającą (rozpoznanie F31 i F33 wg klasyfikacji ICD-10), co stanowi pewne ograniczenie. Ze względu na odmienny charakter jednostek chorobowych, czas hospitalizacji pacjenta może nie być spójny i przyjęta wartość może odbiegać od czasu hospitalizacji w epizodzie manii.
- Średni koszt osobodnia hospitalizacji określony został w oparciu o odsetki poszczególnych typów świadczeń różniących się wyceną punktową. Uzyskane one zostały na podstawie rejestru świadczeń psychiatrycznych z roku 2009, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii (IPiN). Dane nie uwzględniają jednak podziału na hospitalizację w związku z ChAD oraz związaną z depresją nawracającą (rozpoznanie F31 i F33 wg klasyfikacji ICD-10). Średni koszt osobodnia

hospitalizacji związany z epizodem manii może więc nieznacznie odbiegać od oszacowanego w analizie.

- Nie odnaleziono danych pozwalających jednoznacznie określić odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji oraz liczby wizyt ambulatoryjnych wymaganych w leczeniu epizodu manii. Przyjęto założenie, że każdy z pacjentów wymaga hospitalizacji oraz wymaga 2 dodatkowych wizyt ambulatoryjnych. Oszacowanie powyższych wielkości wiąże się z dużą niepewnością, co może mieć wpływ na wyniki analizy.
- Charakter problemu zdrowotnego jest przyczyną występowania trudności w oszacowaniu jakości życia i co za tym idzie użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Wartości przyjęte w niniejszej analizie ustalono na podstawie badania przeprowadzonego z udziałem 96 pacjentów poradni psychiatrycznych, wybranego jako najbardziej wiarygodnego źródła wśród odnalezionych w ramach wykonanego systematycznego przeglądu literatury. Niewielka liczba badanych oraz brak możliwości weryfikacji powyższych wartości mogą potencjalnie prowadzić do błędnych oszacowań.
- W przypadku terapii skojarzonej za dodatkowy lek przyjęto wyłącznie lit jako preparat stabilizujący nastrój. W rzeczywistości jednak, w terapii skojarzonej, stosowanych jest wiele substancji czynnych (m.in. walproinian czy karbamazepina).
- W modelu nie analizowano wpływu efektów ubocznych stosowanych terapii za wyjątkiem wzrostu masy ciała. W przypadku pozostałych działań niepożądanych leków nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem aktywnym a placebo lub koszty i efekty zdrowotne z nimi związane były trudne do określenia (senność, suchość w ustach, biegunka). Niemniej jednak należy pamiętać, że mogą one generować niewielkie koszty i obniżać w nieznaczny sposób jakość życia pacjentów.
- Konsekwencją przyjętego horyzontu czasowego jest nieuwzględnienie możliwych długookresowych skutków ubocznych leczenia, takich jak zaburzenia sercowo-naczyniowe wynikające ze wzrostu masy ciała chorych oraz brak określenia wpływu leków na występowanie kolejnych epizodów manii.

9. DYSKUSJA

Choroba afektywna dwubiegunowa jest jedną z najczęściej występujących chorób o podłożu psychicznym. Charakteryzuje się występowaniem nawracających epizodów manii, depresji lub epizodów mieszanych. Niniejsza analiza ukierunkowana jest na porównanie kosztów i efektów zdrowotnych leków stosowanych w leczeniu epizodu manii, jednakże sama charakterystyka choroby stwarza pewne trudności związane z jej modelowaniem. Przebieg i leczenie epizodu manii silnie zależy od pacjenta, m.in. zróżnicowany jest np. niezbędny czas hospitalizacji. Konieczny jest również indywidualny dobór dawki i schematu leczenia, gdyż część pacjentów wymaga jednoczesnego zastosowania kilku preparatów w celu uzyskania poprawy. Oszacowanie średnich wartości zarówno w przypadku dawkowania jak i czasu hospitalizacji jest więc trudne i obarczone dużą niepewnością a zróżnicowane dawkowanie leków istotnie wpływa na koszty poszczególnych terapii a co za tym idzie wyniki niniejszej analizy. Kolejne trudności można napotkać przy próbie oszacowania jakości życia chorych. Ze względu na odczuwalne przez pacjenta „dobre” samopoczucie w trakcie występowania epizodu, wszelkie pomiary mogą być niedokładne i są obarczone sporą niepewnością. Ponadto niewiele jest badań umożliwiających ocenę użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Należy pamiętać, że te wielkości mogą potencjalnie wpływać na wyniki analizy. W modelu przyjęto najbardziej prawdopodobne wielkości, w razie wątpliwości zachowując podejście konserwatywne, oszacowane wyniki testowano natomiast w ramach przeprowadzanych analiz wrażliwości. Największy wpływ na końcowe wyniki analizy w przypadku analizy efektywności miały parametry określające dawkowanie terapii.

Przyjmuje się, że faza ostra epizodu manii trwa do 3 miesięcy [25], w związku z czym w analizie założono taki horyzont czasowy (12 tygodni). W praktyce klinicznej jednak, u części chorych, epizod manii może trwać dłużej. Większość opublikowanych badań klinicznych obejmuje okres 3 tygodni trwania epizodu, natomiast na podstawie wyników dostępnych faz przedłużonych badań RCT (12, 52 tygodni) oraz odnalezionych badań obserwacyjnych nie stwierdzono różnic w istotnych z punktu widzenia niniejszej analizy punktach końcowych dla poszczególnych preparatów w dłuższej perspektywie czasowej. Długotrwałe stosowanie leków może mieć jednak wpływ na całkowite koszty terapii i w konsekwencji mieć pewne znaczenie dla wyników modelowania. W analizie nie dysponowano danymi pozwalającymi na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym, a przyjęcie zbyt wielu założeń (odnośnie wpływu leczenia na odległe w czasie powikłania lub występowanie kolejnych epizodów manii) obniżyłoby znacznie wiarygodność uzyskanych wyników. Przyjęte ograniczenie horyzontu czasowego analizy do 12 tygodni wydaje się być najlepszym sposobem uzyskania miarodajnych rezultatów. Jest to zgodne z opiniami specjalistów, którzy wskazują, że leczenie epizodu manii trwa najczęściej 8 do 12 tygodni [25].

W przypadku porównania asenapiny z pozostałymi komparatorami w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym nie dysponowano wystarczającymi dowodami na wykonanie wiarygodnego

porównania (brak badań head-to-head oraz znaczne różnice w populacjach włączonych do poszczególnych badań uniemożliwiający przeprowadzenie analizy pośredniej), zestawiono więc jedynie koszty i efekty terapii. Należy pamiętać, że w takim przypadku próba interpretacji wyników inkrementalnych jest nieuprawniona i nie powinna mieć miejsca ponieważ z wysokim prawdopodobieństwem prowadzi do błędnego wnioskowania. Zestawienie wyników dotyczących efektów zdrowotnych zamieszczone w niniejszej pracy ma wyłącznie charakter poglądowy, a jedyną miarą porównawczą mogą być wyniki dotyczące kosztu substancji czynnych w analizie.

W niniejszej analizie, do oceny skuteczności poszczególnych terapii, wykorzystano badania włączone do przeprowadzonej analizy klinicznej przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów z ChAD typu I. Ze względu na przyjętą w analizie populację, zawężoną do pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lub jego nietolerancją, oszacowanie efektów zdrowotnych poszczególnych terapii może okazać się nieco odbiegające od stanu faktycznego. Należy pamiętać, że założenie takie może wpływać na wyniki analizy, jednakże brak jest badań przeprowadzonych w analizowanej populacji. Dostępne dane stanowią więc najlepsze możliwe źródło oszacowania parametrów niezbędnych do modelowania.

W analizie przyjęto, że leki przeciwpsychotyczne (po odpowiedniej modyfikacji dawkowania odpowiadającej terapii skojarzonej) stosowane są wyłącznie w skojarzeniu z litem. W praktyce klinicznej stosuje się również inne preparaty. Koszt dodatkowego leku nie jest jednak różniący i został uwzględniony wyłącznie w celu odzwierciedlenia realnych kosztów leczenia skojarzonego. Wybrano lit ze względu na fakt, że jest to jeden z częściej stosowanych stabilizatorów nastroju. Założenie nie ma wpływu na końcowe wyniki analizy.

Koszty terapii zależą silnie od przyjętego czasu oraz typu hospitalizacji. Ze względu na trudności w oszacowaniu tych parametrów (duży zakres zmienności w zależności od pacjenta) wykorzystano dane rejestru świadczeń psychiatrycznych z roku 2009, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii (IPiN). Uzyskane wartości przyjęto jako najlepsze źródło oszacowania niezbędnych wielkości pomimo faktu, że opublikowane dane uwzględniały łącznie chorych na ChAD oraz depresje nawracające. Arbitralne założenie przyjęto również odnośnie odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji (na poziomie 100%) oraz liczby dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, jakie odbywają pacjenci w trakcie trwania epizodu manii. Założenia podyktowane są faktem zdefiniowania populacji docelowej jako pacjentów w trakcie ciężkiego lub umiarkowanego epizodu manii, co wskazywałoby na konieczność ich ścisłego monitorowania. Potencjalny wpływ powyższych wartości na końcowe wyniki analizy został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, co wykazało, że pomimo znacznego wpływu na bezwzględne wydatki na terapię różnice w wynikach inkrementalnych są niewielkie.

W analizie pominięto efekty uboczne poszczególnych terapii (poza wzrostem masy ciała). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w tym zakresie, jednakże nie można w 100% wykluczyć ich istnienia, co potencjalnie może mieć wpływ na wyniki analizy. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że wzrost masy ciała (w tym aspekcie wykazano przewagę asenapiny) może mieć odległe w czasie konsekwencje w postaci chorób układu sercowo-

naczyniowego. Nie udało się odnaleźć danych pozwalających modelować taką zależność, w przypadku jednak jej występowania, wyniki analizy mogą ulec znaczącej zmianie. Pamiętać należy bowiem, że choroby układu krążenia generują wysokie koszty leczenia oraz przyczyniają się do spadku jakości życia. Ze względu na przewagę asenapiny w odniesieniu do wzrostu masy ciała przyjęte w analizie założenie jest konserwatywne i można podejrzewać, że pacjenci leczeni tym lekiem rzadziej będą doświadczać tego rodzaju powikłań.

W ramach wykonywania walidacji modelu przeszukano bazy informacji medycznych w celu odnalezienia analiz ekonomicznych oraz badań obserwacyjnych związanych z ocenianym problemem zdrowotnym. Struktura odnalezionych modeli uniemożliwiła porównanie wyników z niniejszą analizą (modelowany przebieg ChAD nie zaś samego epizodu manii). W ramach walidacji zewnętrznej porównano natomiast dane wejściowe niniejszej analizy z wynikami badań obserwacyjnych. Zidentyfikowano różnice w średnim dawkowaniu, odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji, przerywaniu leczenia oraz odsetku pacjentów ze wzrostem masy ciała. Zaistniałe różnice tłumaczyć można rozbieżnością w badanej populacji czy też horyzontem czasowym badań włączonych do analizy porównawczej oraz badań na których bazowała niniejsza analiza (w szczególności badań klinicznych).

10. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. 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).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Szádóczy 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.
7. 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.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSMIV-TR) 2000*.
9. ICD-10 Version:2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (6.6.2012).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2009; 23(4):346–388.
15. ChPL Sycrest. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf (6.6.2012).
16. Indeks leków MP - Olanzapina (olanzapine) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=618> (6.6.2012).
17. ChPL Zyprexa. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf (6.6.2012).
18. 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).
19. Indeks leków MP - Aripiprazol (aripiprazole) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1813> (6.6.2012).
20. ChPL Abilify. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf (6.6.2012).
21. Indeks leków MP - Kwetiapina (quetiapine) opis substancji. <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=1017> (6.6.2012).
22. ChPL Seroquel (kwetiapina). http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1132,seroquel-25-mg,2.html#t_4_1 (6.6.2012).
23. [REDACTED]

24. 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).
25. Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk 2011.
26. Revicki DA, Hanlon J, Martin S, et al. Patient-based utilities for bipolar disorder-related health states. *Journal of affective disorders*. 2005; 87(2-3):203–210.
27. Zarządzenie Nr 65/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. <http://www.nfz.gov.pl/bip/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4630> (14.3.2012).
28. Zarządzenie Nr 44/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5014> (17.9.2012).
29. Informator o umowach - NFZ. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01> (8.3.2013).
30. 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).
31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WMP20120000836> (7.3.2013).
32. Vieta E, Panicali F, Goetz I, et al. Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. *Journal of affective disorders*. 2008; 106(1-2):63–72.
33. Okasha TA, Kucukalić A, Nasr AAA, et al. Longer-term treatment of patients with bipolar disorder: a 9-month observational study in Central and Eastern Europe, the Middle East and Africa. *Current medical research and opinion*. 2009; 25(8):1889–1900.
34. Dikeos D, Badr MG, Yang F, et al. Twelve-month prospective, multinational, observational study of factors associated with recovery from mania in bipolar disorder in patients treated with atypical antipsychotics. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2010; 11(4):667–676.
35. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (22.12.2011).
36. Gazalle FK, Hallal PC, Andreazza AC, et al. Manic symptoms and quality of life in bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2007; 153(1):33–38.
37. Donald Sherbourne C, Unützer J, Schoenbaum M, et al. Can utility-weighted health-related quality-of-life estimates capture health effects of quality improvement for depression? *Medical care*. 2001; 39(11):1246–1259.
38. Baza artykułów naukowych Medline, dostępna na stronie internetowej: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.9.2012).
39. Barraco A, Rossi A, Nicolò G. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study „Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder” (EPHAR). *CNS neuroscience & therapeutics*. 2012; 18(2):110–118.
40. Bellantuono C, Barraco A, Rossi A, et al. The management of bipolar mania: a national survey of baseline data from the EMBLEM study in Italy. *BMC psychiatry*. 2007; 7:33.
41. Gazalle FK, Frey BN, Hallal PC, et al. Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: a matter of unawareness of illness? *Journal of affective disorders*. 2007; 103(1-3):247–252.
42. Tsevat J, Keck PE, Hornung RW, et al. Health values of patients with bipolar disorder. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2000; 9(5):579–586.
43. Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health and quality of life outcomes*. 2005; 3:72.
44. IsHak WW, Brown K, Aye SS, et al. Health-related quality of life in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2012; 14(1):6–18.
45. Namjoshi MA, Buesching DP. A review of the health-related quality of life literature in bipolar disorder. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001; 10(2):105–115.
46. Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Current medical research and opinion*. 2004; 20(2):139–154.

47. Hayhurst H, Palmer S, Abbott R, et al. Measuring health-related quality of life in bipolar disorder: relationship of the EuroQol (EQ-5D) to condition-specific measures. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2006; 15(7):1271–1280.
48. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar disorders*. 2005; 7(2):159–165.
49. Russo J, Roy-Byrne P, Reeder D, et al. Longitudinal assessment of quality of life in acute psychiatric inpatients: reliability and validity. *The Journal of nervous and mental disease*. 1997; 185(3):166–175.
50. Vojta C, Kinosian B, Glick H, et al. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2001; 42(3):190–195.
51. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, et al. Levels of functioning and well-being in recovered psychotic versus nonpsychotic mania. *Journal of affective disorders*. 1997; 46(1):69–72.
52. Namjoshi MA, Rajamannar G, Jacobs T, et al. Economic, clinical, and quality-of-life outcomes associated with olanzapine treatment in mania. Results from a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2002; 69(1-3):109–118.
53. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, et al. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of affective disorders*. 2004; 81(3):223–229.
54. Wells KB, Sherbourne CD. Functioning and utility for current health of patients with depression or chronic medical conditions in managed, primary care practices. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56(10):897–904.
55. Zhang H, Wisniewski SR, Bauer MS, et al. Comparisons of perceived quality of life across clinical states in bipolar disorder: data from the first 2000 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) participants. *Comprehensive psychiatry*. 2006; 47(3):161–168.
56. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, et al. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar disorders*. 2008; 10(5):625–634.
57. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, et al. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *Journal of medical economics*. 2009; 12(4):259–268.
58. Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, et al. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2006; 12(4):322–330.
59. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of general psychiatry*. 2003; 60(4):392–400.
60. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003; 64(9):1013–1024.
61. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, et al. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005; 9(9):1–156, iii–iv.
62. Menzin J, Sussman M, Tafesse E, et al. A model of the economic impact of a bipolar disorder screening program in primary care. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009; 70(9):1230–1236.
63. Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, et al. Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 2006; 63(5):500–508.
64. Clark RE, Teague GB, Ricketts SK, et al. Cost-effectiveness of assertive community treatment versus standard case management for persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Health services research*. 1998; 33(5 Pt 1):1285–1308.
65. Lam DH, McCrone P, Wright K, et al. Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2005; 186:500–506.
66. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, et al. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2011; 124(3):214–225.
67. Chisholm D, Van Ommeren M, Ayuso-Mateos J-L, et al. Cost-effectiveness of clinical interventions for reducing the global burden of bipolar disorder. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2005; 187:559–567.

11. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Rodzaje porównań w analizie.....	21
Tabela 2.	Źródła danych wykorzystywane w analizie.....	24
Tabela 3.	Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu.....	26
Tabela 4.	Odsetek pacjentów z remisją.....	32
Tabela 5.	Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała.....	33
Tabela 6.	Parametry związane z przerywaniem terapii.....	34
Tabela 7.	Użyteczności dla ustabilizowanych stanów w ChAD (przy braku wzrostu masy ciała).....	34
Tabela 8.	Użyteczności dla stanów manii w ChAD.....	35
Tabela 9.	Wartości użyteczności przyjęte w analizie.....	35
Tabela 10.	Cena asenapiny (na rok 2012 przy uwzględnieniu 8% podatku VAT).....	36
Tabela 11.	Średnie ważone ceny (dla opakowań refundowanych) pozostałych leków przeciwpsychotycznych (wrzesień 2012).....	36
Tabela 12.	Cena opakowania stabilizatora nastroju.....	36
Tabela 13.	Dawkowanie dobowe leków przeciwpsychotycznych w terapii skojarzonej.....	37
Tabela 14.	Koszt dnia pobytu na oddziale psychiatrycznym w zależności od typu oddziału.....	37
Tabela 15.	Koszt psychiatrycznej wizyty ambulatoryjnej (świadczenia psychiatryczne ambulatoryjne dla dorosłych).....	38
Tabela 16.	Porównanie parametrów niniejszej analizy z wynikami badań obserwacyjnych.....	41
Tabela 17.	Wyniki oceny klinicznej asenapiny, olanzapiny, kwetiapiny i aripiprazolu stosowanych w terapii skojarzonej.....	42
Tabela 18.	Koszty terapii lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego.....	43
Tabela 19.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego.....	43
Tabela 20.	Cena progowa opakowań wnioskowanej technologii (cena zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego.....	43
Tabela 21.	Koszty terapii lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	44
Tabela 22.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	44
Tabela 23.	Cena progowa opakowań wnioskowanej technologii (cena zbytu netto) – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	44
Tabela 24.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	46
Tabela 25.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – probabilistyczna analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	47
Tabela 26.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego.....	49
Tabela 27.	Współczynniki kosztów-efektywności dla poszczególnych terapii przeciwpsychotycznych stosowanych w terapii skojarzonej – jednokierunkowa analiza wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.....	50
Tabela 28.	Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z ChAD (21.02.2012).....	63
Tabela 29.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań na pierwszym etapie analizy (abstraktów).....	65
Tabela 30.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań na drugim etapie analizy (pełnych tekstów).....	65
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych (31.01.2012).....	73
Tabela 32.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów) – przegląd analiz ekonomicznych.....	73

Tabela 33. Zestawienie odnalezionych doniesień ekonomicznych	75
Tabela 34. Zestawienie stałych parametrów modelu – koszt mg substancji czynnej	79
Tabela 35. Zestawienie stałych parametrów modelu – odsetek pacjentów przerywających terapię po 3 tygodniach.....	79
Tabela 36. Zestawienie parametrów o rozkładzie normalnym.....	80
Tabela 37. Zestawienie parametrów o rozkładzie logarytmiczno-normalnym	80
Tabela 38. Zestawienie parametrów o rozkładzie beta	81
Tabela 39. Zestawienie zmiennych parametrów modelu i scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniających zmienność parametrów	82
Rysunek 1. Schemat modelu	26
Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w manii.....	66
Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych.....	74

12. ANEKS

12.1. Użyteczności – przeprowadzony przegląd systematyczny

Istnieje niewiele badań przedstawiających użyteczności w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Brak ten, jak argumentują liczni autorzy specjalizujący się w tej tematyce [36, 37], wynika z trudności w pomiarze użyteczności stanów ostrych w chorobach psychicznych bezpośrednimi metodami, (takimi jak SG, czy TTO), spowodowanych brakiem zdolności pacjentów do rzeczywistej oceny swojego stanu. Kolejną przeszkodą może być niedostateczna wrażliwość ogólnych skal pomiaru jakości życia (EQ-5D, SF-36) na problemy zdrowia psychicznego, co odbija się na precyzji uzyskiwanych na ich podstawie oszacowań użyteczności. Mając na uwadze trudności w odnalezieniu wiarygodnych oszacowań, 21 lutego 2012 roku przeszukano bazy MEDLINE (przez Pubmed) [38] pod kątem doniesień na temat jakości życia w stanie manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, stosując strategię przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Strategia wyszukiwania publikacji oceniających jakość życia chorych z ChAD (21.02.2012)

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#52	((#43) AND #34) AND #23) AND #51	175
Skala pomiaru ciężkości choroby		
#51	(((((#44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50	51304
#50	severity scales	22812
#49	severity scale	41660
#48	Clinical Global Impression for Bipolar Disorder	296
#47	CGI-BP	104
#46	Young Mania Rating Scale	708
#45	YMRS	402
#44	((#43) AND #34) AND #23	1152
Epizod manii		
#43	(((((((((((((#35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #2) OR #3) OR #5) OR #6 OR #18) OR #21) OR #22)	219318
#42	mixed episodes	1941
#41	mixed episode	1116
#40	acute manic	2858
#39	acute episode	11420
#38	acute mania	2888
#37	acute phase	59161

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#36	episodes	92889
#35	episode	48368
#22	hypomania*	1179
#21	mania*	8643
#18	excited psychosis	49
#6	hypomanic	892
#5	hypomania	1155
#3	manic	34045
#2	mania	34018
Jakość życia		
#34	(((((QALY) OR quality of life) OR utility) OR utilities) OR QoL) OR HRQoL) OR health-related quality of life) OR quality-adjusted life years) OR health related quality of life) OR quality adjusted life years	267411
#33	quality adjusted life years	8135
#32	quality-adjusted life years	8135
#31	health related quality of life	30257
#30	health-related quality of life	18116
#29	HRQoL	5408
#28	QoL	14920
#27	utilities	3315
#26	utility	94674
#25	quality of life	174991
#24	QALY	7539
Problem zdrowotny		
#23	(((((#1) OR 2#) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #20) OR #21) OR #22)	92302
#22	hypomania*	1179
#21	mania*	8643
#20	bipolar affective	6831
#19	manic-depressive	33450
#18	excited psychosis	49
#17	psychogenic depression	670
#16	reactive depression	21411
#15	mixed bipolar	1747
#14	mixed depression	4616
#13	rapid cycling	2442
#12	DMX	117
#11	RCBD	46

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#10	ultradian cycling	46
#9	cycling	30062
#8	ultra-rapid	503
#7	cyclothymic cycle	14
#6	hypomanic	892
#5	hypomania	1155
#4	bipolar depression	33028
#3	manic	34045
#2	mania	34018
#1	bipolar disorder	32528

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, selekcja doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do drugiego etapu analizy włączono wszystkie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia, opisane w tabeli poniżej. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie baz danych pod kątem odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających jakość życia w chorobie afektywnej dwubiegunowej niezależnie od stadium. Zebrane artykuły uzupełniono o publikacje odnalezione w wyniku przeszukiwania referencji zawierające odniesienia do pomiaru jakości życia w ChAD. Na schemacie poniżej (Rysunek 2) zaprezentowano opis procesu selekcji badań wraz z odpowiednimi liczbami doniesień wykluczanych na poszczególnych etapach selekcji.

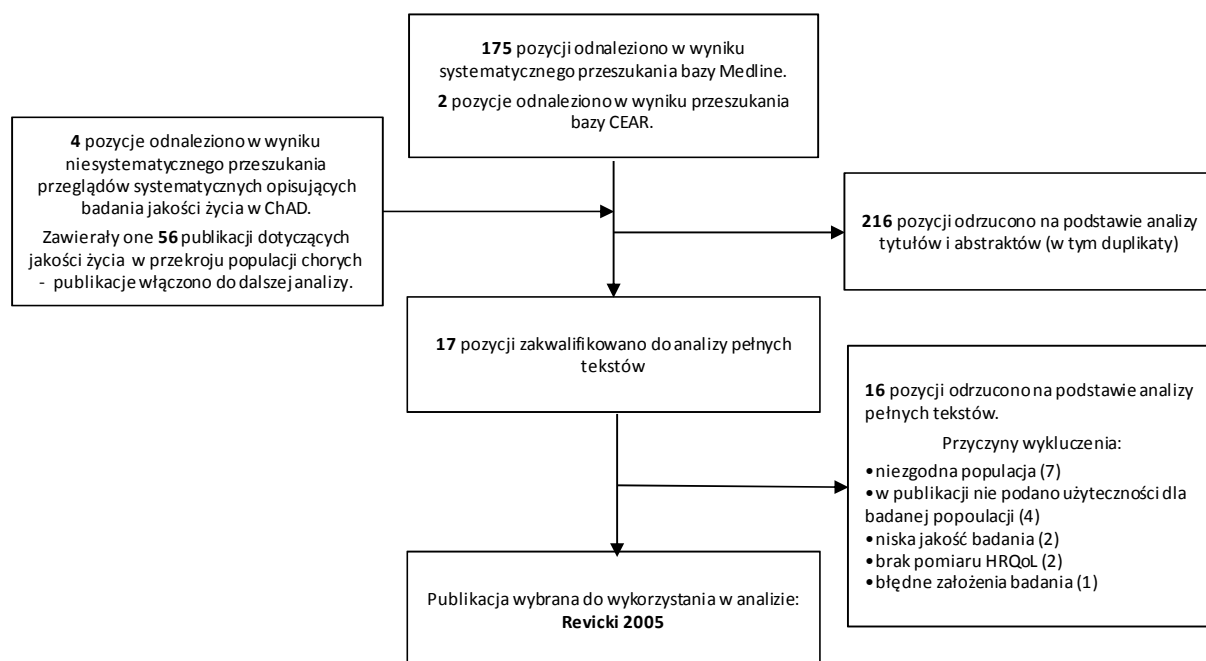
Tabela 29.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań na pierwszym etapie analizy (abstraktów)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • badania włączające pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową • badania w którym dokonywano pomiaru jakości życia pacjentów w ChAD w różnych stanach 	<ul style="list-style-type: none"> • brak osobnych wyników dla pacjentów z CHAD

Tabela 30.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań na drugim etapie analizy (pełnych tekstów)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • badania przedstawiające wartości jakości życia związanej ze stanem zdrowia dla pacjentów w stanie manii o różnym nasileniu 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne, zawierające wyniki użyteczności w oparciu o inne (dostępne) badanie • brak wartości pomiaru jakości życia dla osób z ChAD w stanie manii lub remisji • badania jakości życia za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla danej jednostki chorobowej

Rysunek 2.
Diagram selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w manii



W wyniku zastosowania przedstawionej powyżej strategii odnaleziono 175 publikacji, z czego do dalszej analizy włączono 5 pełnych tekstów: Barraco 2012 [39], Bellantuono 2007 [40], Gazalle 2007a [36], Gazalle 2007b [41] i Tsevat 2000 [42].

W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono ponadto 4 przeglądy systematyczne oceniające jakość życia chorych z ChAD: Michalak 2005 [43], IsHak 2012 [44], Namjoshi 2001 [45], Dean 2004 [46]. Żaden z nich nie wyróżniał jednak wyników dla grupy pacjentów w stanie manii. Przeanalizowano więc pełną treść wybranych publikacji prezentowanych w przeglądach pod kątem danych dotyczących oceny jakości życia w manii (Hayhurst 2006 [47], Sierra 2005 [48], Russo 1997 [49], Vojta 2001 [50], Revicki 2005 [26], MacQueen 1997 [51], Namjoshi 2002 [52], Namjoshi 2004 [53], Wells 1999 [54], Zhang 2006 [55], Gutiérrez-Rojas 2008 [56]).

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, przeszukano CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), gdzie odnaleziono kolejne 2 publikacje poświęcone użyteczności w ChAD: Woodward 2009 [57] i Calvert 2006 [58]. Wyniki badania Woodward 2009 nie były jednak niezależne lecz odwoływały się do wartości zamieszczonych w publikacji Calvert 2006, dlatego w niniejszym opracowaniu skoncentrowano się wyłącznie na badaniu źródłowym.

Artykuł Barraco 2012 opisuje wyniki włoskiego badania obserwacyjnego EPBAR, dotyczącego porzucania leczenia przez pacjentów z ChAD. Obserwowano 650 chorych w różnym stadium, leczonych ambulatoryjnie lub hospitalizowanych, przez rok od rozpoczęcia lub zmiany farmakoterapii i analizowano wpływ przebiegu choroby na porzucanie leczenia. Pomiar jakości życia wykonywano na

skali EQ VAS (*EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale*) co 3 miesiące, jednak wyników nie raportowano w opisywanej publikacji.

W opracowaniu Bellantuono 2007 opisano wyniki pomiarów początkowych włoskiej części dwuletniego, obserwacyjnego badania EMBLEM, dotyczących leczenia (szpitalnego i ambulatoryjnego) epizodu manii u chorych z ChAD. Badanie ostrej fazy trwało 12 tygodni, zaś badanie stanu przewlekłego – do 24 miesięcy. Włączono 563 pacjentów z 56 ośrodków we Włoszech, którzy zgłosili się do lekarza w celu zmiany leczenia (66% z nich było leczonych ambulatoryjnie, 25% pacjentów miało epizod manii podczas włączania do badania). Analizowano stosowane schematy leczenia, oraz ich zmiany. Mimo, że badanie przewidywało pomiar jakości życia pacjentów przy włączaniu do badania, w omawianej publikacji nie przedstawiono jego rezultatów.

W publikacji Gazalle 2007a [Manic symptoms...] analizowano wpływ objawów manii u chorych z ChAD na jakość ich życia. 125 osób leczonych w ośrodku ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w Porto Alegre w Brazylii, zbadano kwestionariuszem WHOQOL-BREF. Analiza regresji wykazała wpływ objawów manii mierzonych za pomocą skali YMRS na następujące domeny skali pomiaru jakości życia: fizyczną, społeczną i psychologiczną. Ponieważ wśród badanych obserwowano wyłącznie niskie nasilenie objawów (średnia wartość skali YMRS wynosiła 4,16 punktów, podczas gdy epizod manii jest diagnozowany od co najmniej 12 punktów), nie wykorzystano publikacji w dalszej analizie.

Artykuł Gazalle 2007b [Mismatch...] opisuje próbę pomiaru jakości życia u pacjentów z ChAD w stanie manii, depresji oraz eutymii i odniesienie wyników do zdrowej populacji. Każda z omawianych grup liczyła 40 członków, dane o jakości życia były zbierane za pomocą indywidualnie wypełnianych kwestionariuszy WHOQOL-BREF, a stan zdrowia i objawy manii i depresji były oceniane za pomocą skal GAF (*Global Assessment of Functioning*), YMRS i HDRS. Grupę kontrolną stanowili opiekunowie badanych, towarzyszący im podczas przeprowadzania badania, u których wykluczono zaburzenia psychiczne oraz inne ciężkie schorzenia. Mimo, że grupa pacjentów z manią była w stosunkowo ciężkim stanie (średnia punktacja YMRS wynosiła 34,5, GAF 39, a 86,2% pacjentów miało objawy psychotyczne), pacjenci oceniali jakość swojego życia tak samo jak pacjenci w stanie eutymii i grupa kontrolna. Pozwoliło to badaczom przypuszczać, że epizod manii utrudnia racjonalne spojrzenie na stan własnego zdrowia, a więc i wiarygodną ocenę jego jakości. Ze względu na wnioski, do których doszli autorzy zdecydowano się nie wykorzystywać wyników pomiarów jakości życia wykonanych bezpośrednio w stanie ciężkiej manii do szacowania użyteczności stanu manii.

W publikacji Tsevat 2000 badano jakość życia metodami SG (*Standard Gamble*) i TTO (*Time Trade Off*). Dodatkowo proszono o wypełnienie kwestionariusza SF-36 oraz dokonanie bezpośredniej oceny aktualnego oraz przeciętnego stanu zdrowia. Badanymi byli chorzy z ChAD pozostający pod kontrolą lekarza i przyjmujący leki. Łącznie w badaniu uczestniczyły 53 osoby, z czego 9 przekraczało próg 12 punktów na skali YMRS (objawiało zaburzenia maniakalne wystarczające do zdiagnozowania epizodu manii lub epizodu mieszanego). Porównywano różnice w ocenie jakości życia w zależności

od stanu zdrowia dla wszystkich badanych. Nie przedstawiono wyników oceny jakości życia dla pacjentów w stanie manii, w związku z czym badania nie włączono do niniejszej analizy.

Artykuł Zhang 2006 opiera się na dużym, północnoamerykańskim badaniu obserwacyjnym STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*) i obejmuje wyniki oceny jakości życia 2000 uczestników włączonych początkowo do badania. Oceny dokonano za pomocą skal SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form*) i QLESQ (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction*) w trakcie trwania obserwacji. Badanie STEP-BD obejmuje chorych powyżej 15 roku życia z ChAD typu I lub II, z cyklotymią lub z nieokreślonymi zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, leczonych ambulatoryjnie w jednym z 21 wybranych, wyspecjalizowanych ośrodków w USA. Z analizy opisanej w artykule wykluczono pacjentów, u których zdiagnozowano zaburzenia schizofreniczne. Pacjentów podzielono na kategorie: depresja, epizod mieszany, mania/hipomania, jeżeli prezentowali objawy określonego typu oceniane za pomocą kwestionariusza SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV diagnosis*). W przypadku, gdy badani prezentowali objawy w liczbie niewystarczającej do postawienia diagnozy epizodu, dzielono ich na grupy: brak poprawy, obserwowana poprawa, remisja i pogorszenie, w zależności od zmiany liczby symptomów w czasie. Ponieważ pacjenci byli rekrutowani w ośrodkach ambulatoryjnych, większość była w stanie eutymii (58,8%), a tylko 6,5% było w stanie manii lub hipomanii w chwili badania jakości życia. Z uwagi na formę prezentacji danych dotyczących jakości życia (podano wyniki niezależnie dla wymiaru mentalnego i fizycznego skali SF-36 oraz całkowitą wartość skali QLESQ dla wymienionych wyżej grup pacjentów), oraz trudności w przekształceniu ich na wartości użyteczności zrezygnowano z wykorzystania publikacji w niniejszej analizie.

Artykuł Wells 1999 miał na celu zbadanie użyteczności stanów afektywnych w odniesieniu do innych chorób przewlekłych leczonych w 7 ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w USA. Zbadano 17 558 pacjentów, leczonych przez lekarzy POZ, cierpiących na choroby przewlekłe. Posiadanie zaburzeń maniakalno-depresyjnych zdefiniowano jako pozytywną odpowiedź pacjenta na jedno z dwóch pytań diagnostycznych o występowanie objawów maniakalnych w ciągu całego życia. Dodatkowo wydzielono kategorie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, dystymią, dystymią w połączeniu z zaburzeniami depresyjnymi lub bez żadnego z zaburzeń, ale prezentujących objawy zaburzenia afektywnego w przeciągu ostatniego miesiąca. Użyteczności dla pacjentów w powyżej opisanych stanach zdrowotnych porównano z użytecznościami raportowanymi przez pacjentów z 11 chorobami przewlekłymi, takimi jak astma, nadciśnienie, czy cukrzyca. Użyteczność oceniano metodami SG i TTO dla obecnego stanu zdrowia pacjenta. W związku z nieprecyzyjną definicją ChAD (objawy obserwowane w okresie całego życia i raportowane przez samych pacjentów) oraz brakiem danych na temat stanu i ciężkości choroby, zrezygnowano z wykorzystania wyników badania w niniejszej analizie.

Artykuł MacQueen 1997 porównywał cechy pacjentów w stanie manii z objawami psychotycznymi, do osób z manią bez takich objawów. Populację stanowiły 62 konsekwentne osoby z ChAD pierwszego typu leczone w ambulatoryjnej przychodni specjalizującej się w ChAD w Toronto. Kryteriami

wykluczenia były zaburzenia schizoafektywne, ciężkie zaburzenia osobowości, aktualne uzależnienie, istotne współwystępujące schorzenia oraz zaburzenia afektywne typu rapid cycling. Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza SF-20 (*Rand Corporations Medical Outcome Study Survey 20 Item Short Form*) w miesiąc po zakończeniu epizodu maniakalnego, jako wskaźnik zaburzeń czynnościowych powstałych na skutek epizodu. Badanie nie zawierało pomiaru jakości życia dla samego epizodu manii dlatego wykluczono publikację z niniejszej analizy.

Publikacja Vojta 2001 miała na celu udowodnienie, że stany maniakalne, wbrew powszechnemu przekonaniu, nie noszą ze sobą wyłącznie objawów euforycznych, ale również objawy dysforyczne. Dokonano pomiaru jakości życia 86 pacjentów z ChAD leczonych w jednym z czterech ośrodków dla weteranów, dzieląc ich ze względu na aktualny stan na grupę z manią lub hipomanią (włączając w nią pacjentów z objawami depresji nie spełniających kryteriów epizodu mieszanego), grupę z depresją, grupę z epizodem mieszanym oraz grupę eutymiczną. Do badania jakości życia wykorzystano skalę SF-12 oraz EQ VAS. Wyniki wskazywały, że jakość życia w epizodzie manii lub hipomanii jest istotnie lepsza niż w epizodzie depresji, chociaż niższa niż w eutymii (ta różnica nie była istotna na skali EQ VAS). Ze względu na małą liczebność analizowanych grup, wyników badania nie włączono do niniejszej analizy.

Artykuł Russo 1997 opisywał walidację skali QOLI (*Lehman's Quality of Life Interview*), mierzącej satysfakcję z jakości życia, w tym ze sposobu spędzania wolnego czasu, warunków życiowych, czy relacji rodzinnych, przeprowadzonej na 981 pacjentach szpitala psychiatrycznego będących w fazie ostrej choroby (depresji lub manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, depresji nie związanej z ChAD, schizofrenii lub w fazie ostrej w innych chorobach psychicznych). Pomiaru dokonywano podczas przyjęcia do szpitala oraz przy wypisie. Wyniki podawano w podziale na pacjentów z uzależnieniem i bez uzależnienia. Ponieważ na skali nie mierzono jakości życia związanej ze stanem zdrowia, wyników prezentowanych w publikacji nie wykorzystano w dalszej analizie.

Artykuł Namjoshi 2004 opisuje badanie efektów klinicznych oraz jakości życia u 224 pacjentów z ChAD stosujących olanzapinę z litem lub walproinianem w porównaniu z 112 pacjentami przyjmującymi placebo zamiast olanzapiny w okresie 6 tygodni. Jakość życia była mierzona za pomocą skali QOLI na początku i na końcu badania. Badanie było częścią podwójnie zaślepionego randomizowanego badania klinicznego. Ponieważ na skali nie mierzono jakości życia związanej ze stanem zdrowia, wyników prezentowanych w publikacji nie wykorzystano w dalszej analizie.

Publikacja Sierra 2005 opisuje badanie 50 chorych z ChAD w stanie eutymii, leczonych w wyspecjalizowanym ośrodku ambulatoryjnym w Walencji. Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza SF-36 i odnoszono ją do stanu zdrowia ocenianego obiektywnie za pomocą skal CARS-mania, CARS-psychoza i HDRS oraz historii choroby oraz cech demograficznych badanych. Porównywano ją też z jakością życia w ogólnej populacji hiszpańskiej. Z uwagi na brak pomiaru jakości życia w manii nie zdecydowano się na wykorzystanie publikacji w niniejszej analizie.

Artykuł Hayhurst 2006 porównuje skale pomiaru jakości życia stworzone na potrzeby chorób psychicznych ze skalą EQ-5D w oparciu o dane z randomizowanego badania klinicznego stosowania terapii poznawczej u pacjentów z ChAD. Artykuł przedstawia związek pomiędzy występowaniem objawów manii i depresji mierzonymi na skali LIFE u pacjentów z ChAD w stanie eutymii, depresji i hipomanii, a spadkiem jakości ich życia. Jednak ponieważ jednym z kryteriów wykluczenia w badaniu RCT był ostry stan maniakalny, dane na temat jakości życia pacjentów w stanie manii były niedostępne, co spowodowało wykluczenie publikacji z dalszej analizy. Dodatkowym problemem był fakt, iż osoby z najwyższymi dostępnymi w badaniu wskaźnikami stopnia ciężkości manii mieli na skali EQ-5D skrajnie wysokie wyniki (dwóch na trzech osiągnęło pułap skali), co badacze tłumaczą brakiem możliwości oceny swojego realnego stanu przez takich chorych. Może to sugerować, że zbieranie danych od pacjentów w trakcie ciężkiego epizodu manii może nie być dobrym podejściem do przeprowadzania badania jakości życia u chorych z ChAD.

Publikacja Gutiérrez-Rojas 2008 miała na celu porównanie jakości życia 108 pacjentów z ChAD typu I i II z osobami zdrowymi oraz odnalezienie czynników mających największy wpływ na obniżenie jakości życia u osób z ChAD. Populację badaną stanowiło 48 pacjentów w stanie eutymii oraz 60 pacjentów w stanie ostrym (manii lub depresji) leczonych ambulatoryjnie. Zbierano przekrojowo dane na temat stanu zdrowia, historii choroby oraz cech demograficznych. Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza SF-36. W przypadku fizycznej podskali, ocena jakości życia osiągała, w odniesieniu do populacji generalnej, niższe wartości zarówno w przypadku pacjentów z eutymią jak i osób doświadczających manii lub depresji. Z kolei na podskali mentalnej pacjenci w stanie ostrym odnotowywali znacznie niższy spadek jakości życia, niż pacjenci w stanie eutymii, mimo że ci ostatni różnili się istotnie statystycznie od osób z populacji ogólnej. Ponieważ wyniki zaprezentowane w opracowaniu nie pozwalają na rozróżnienie stanu manii i depresji, nie wykorzystano ich w niniejszej analizie.

Artykuł Namjoshi 2002 opisuje randomizowane badanie kliniczne ukierunkowane na pomiar efektywności olanzapiny w odniesieniu do placebo w leczeniu 171 pacjentów z ChAD w stanie manii lub z epizodem mieszanym. Dodatkowym celem badania było zebranie ogółu kosztów dla obu sposobów leczenia oraz uchwycenie zmiany jakości życia pod wpływem analizowanych terapii w ciągu 3 tygodni fazy ostrej. W publikacji opisano również 49-tygodniową fazę przedłużoną badania, w której wszyscy pacjenci leczeni byli olanzapiną (terapia podtrzymująca), z dodatkiem litu lub fluoksetyny (w uzasadnionych przypadkach). Jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36 na początku badania oraz po 3 tygodniach (zakończenie badania randomizowanego) i została przedstawiona osobno dla każdego z dwóch ramion badania, w postaci różnic wyników na poszczególnych podskalach pomiędzy punktem końcowym a początkowym. Odkryto istotną statystycznie zmianę jakości życia tylko dla części podskal skali SF-36, przy czym nie różniła się ona od zmiany w grupie leczonej placebo. W fazie przedłużonej dokonywano pomiaru jakości życia co 16 tygodni. W publikacji przedstawiono różnicę pomiędzy jakością życia na końcu 3-tygodniowego badania randomizowanego i w 49 tygodniu badania otwartego. Ze względu na sposób przedstawienia

wyników oraz populację, która nie odpowiada ogólnej populacji chorych na ChAD, zrezygnowano z wykorzystania wyników w niniejszej analizie.

Publikacja Calvert 2006 została odnaleziona w Cost-Effectiveness Analysis Registry. Artykuł opisuje analizę kosztów-efektywności lamotryginy w leczeniu podtrzymującym pacjentów z ChAD w USA w porównaniu do stosowania litu lub braku leczenia podtrzymującego. Prezentowany w publikacji model Markowa ma 3 stany, 18-miesięczny horyzont czasowy i opiera się na danych z badań klinicznych lamotryginy: Bowden 2003 [59] (analiza podstawowa) oraz Calabrese 2003 [60] (analiza wrażliwości), na podstawie których szacuje wartości użyteczności w stanie manii, depresji oraz eutymii u chorych z ChAD (oryginalne pomiary dokonywane za pomocą skali SF-36). Brak dostępu do wyników badań źródłowych spowodował, że publikacji nie włączono do dalszej analizy.

Ostatecznie do analizy wybrano wyniki pomiaru jakości życia przedstawione w artykule Revicki 2005. Publikacja ta opisuje badanie jakości życia w hipotetycznych ostrych stanach manii leczonych różnymi lekami przeciwpsychotycznymi z określonymi skutkami ubocznymi wśród 96 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w stanie eutymii, leczonych w warunkach szpitalnych lub ambulatoryjnie. Kryterium doboru pacjentów była historia co najmniej dwóch epizodów maniakałnych lub mieszanych w ciągu ostatnich pięciu lat, a także wykluczenie osób uzależnionych lub cierpiących na zaburzenie typu rapid cycling lub zaburzenia schizoafektywne. Na podstawie oceny specjalistów wyróżniono 55 stanów zdrowia, charakteryzujących się określonym stanem ciężkości objawów, poziomem dobrostanu i zdolnością funkcjonowania, oraz zakresem skutków ubocznych leczenia farmakologicznego stosowanego przez 1 rok. Do oceny użyteczności poszczególnych stanów zastosowano metodę Standard Gamble (SG) oraz analogową skalę wizualną (VAS Visual Analogue Scale). Każdy z badanych oceniał nie więcej niż 14 stanów zdrowia.

12.2. Modele ekonomiczne – przeprowadzony przegląd systematyczny

W celu porównania modelu zaimplementowanego w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez Pubmed) [35], odpowiadające wymogom przeglądu systematycznego (przeszukanie wykonano 31 stycznia 2012). Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, selekcja doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do drugiego etapu analizy włączono wszystkie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia (Tabela 32). W przypadku wystąpienia niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. W poniżej tabeli (Tabela 31) zaprezentowano opis kwerend przeprowadzonych w bazie bibliograficznej, na schemacie poniżej natomiast opis procesu selekcji badań wraz z odpowiednimi liczbami doniesień wykluczanych na poszczególnych etapach selekcji (Rysunek 3).

Odnaleziono 8 publikacji opisujących analizy kosztów-efektywości, które mogłyby stanowić potencjalne analizy dla porównania z wynikami niniejszego opracowania, w tym jeden przegląd literatury w zakresie analiz klinicznych i ekonomicznych (Greenhalgh 2005 [61]). Żadna z odnalezionych analiz nie spełniała jednak w pełni kryteriów, które umożliwiałyby porównanie jej wyników z wynikami niniejszego modelu. Mianowicie odnalezione publikacje m.in. nakierowane były na oszacowanie znaczenia ekonomicznego jednostek chorobowych w ujęciu całego kraju, nie zaś na porównaniu konkretnych interwencji lekowych pomiędzy sobą (Menzin 2009 [62]), porównywane schematy terapii natomiast stanowiły terapie standardowe (lekowe i nielekowe) vs programy leczenia takie jak programy skriningowe, wieloczynnikowe programy interwencyjne (Simon 2006 [63], Clark 1998 [64]), czy terapia behawioralno-poznawcza (Lam 2005 [65]). Odnaleziony przegląd systematyczny Greenhalgh 2005 dotyczył natomiast terapii elektrowstrząsami, a zatem także nie stanowił źródła danych dla porównania z niniejszym modelem. Modele ekonomiczne porównujące terapie lekowe (Kasteng 2011 [66], Calvert 2006 [58], Chisholm 2005 [67]) dotyczyły fazy podtrzymującej leczenia ChAD i innych chorób psychicznych (schizofrenia) i nakierowane były na oszacowanie unikniętych epizodów chorobowych w ChAD nie zaś na fazę ostrą choroby, która stanowi wskazanie do leczenia asenapiną, a tym samym problem zdrowotny niniejszej analizy.

Ocenie poddano również wiarygodność odnalezionych doniesień, jednakże, ze względu na fakt, że żadne z nich nie zawierało wyników możliwych do porównania z niniejszą analizą ocena ta nie stanowiła kluczowego elementu wykonanego przeglądu analiz ekonomicznych.

Badanie Kasteng 2011 ukierunkowane było na wskazanie skutków syndromu metabolicznego (prowadzącego w horyzoncie dożywotnym do cukrzycy oraz chorób naczyniowych) wśród pacjentów leczonych aripiprazolem i olanzapiną z powodu schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniu Kasteng 2011 nie analizowano efektów zdrowotnych leczenia takich jak występujące manie, ale skupiono się na długoterminowym bezpieczeństwie leczenia.

Analiza Chisholm 2005 oparta została na wynikach badań WHO nad pacjentami ze schorzeniami psychicznymi na całym świecie porównując lit, kwas walproinowy oraz lit plus opiekę psychospołeczną, kwas walproinowy plus opiekę psychospołeczną z brakiem interwencji. Badanie ukierunkowane było na wskazanie unikniętych lat życia w niepełnosprawności (*disability adjusted life years* – DALYs) w całej społeczności chorych w danym regionie świata (regionizacja wg kryteriów WHO).

W publikacji Calvert 2006 opisano analizę kosztów-efektywości przeprowadzoną za pomocą modelu Markowa, porównującą efekty i koszty stosowania lamotryginy, litu, olanzapiny oraz braku leczenia wśród pacjentów z ChAD typu I. W analizie skupiono się na unikniętych epizodach manii i depresji (oraz liczbie dni w danym stanie) wśród pacjentów po przebytych i ustabilizowanym stanie manii/depresji.

Model zaimplementowany w niniejszej analizie rozpoczyna się wraz z rozpoczęciem epizodu manii i kończy stanem stabilizacji, po 3 miesiącach leczenia (3 miesięczny horyzont czasowy). Końcowy

stan pacjenta w modelu odpowiada zatem stanom początkowym odnalezionych modeli a co za tym idzie nie może być do nich porównywany.

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych (31.01.2012)

L.p.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
#5	#1 AND #2 AND #3 Limits: All Adult: 19+ years	561
Podsumowanie		
#4	#1 AND #2 AND #3	875
Problem zdrowotny		
#3	bipolar disorder OR bipolar depression OR mania OR mania* OR manic OR hypomania OR hypomania* OR hypomanic OR cyclothymic cycle OR ultra-rapid cycling OR ultradian cycling OR RCBD OR DMX OR rapid-cycling OR mixed depression OR mixed bipolar OR reactive depression OR psychogenic depression OR excited psychosis OR manic-depressive OR bipolar affective OR bipolar disorder[MeSH Terms]	62 690
Typy analiz		
#2	economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-minimization OR cost minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility	639 706
Modele i analizy		
#1	analysis OR models OR model	6 662 104

Tabela 32.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (na etapie analizy abstraktów i pełnych tekstów) – przegląd analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • publikacje opisujące analizy ekonomiczne związane ze stanem zdrowia pacjentów z ChAD 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje nie opisujące analiz ekonomicznych, • niezgodność jednostki chorobowej

Rysunek 3.
Diagram selekcji publikacji dotyczących modeli ekonomicznych

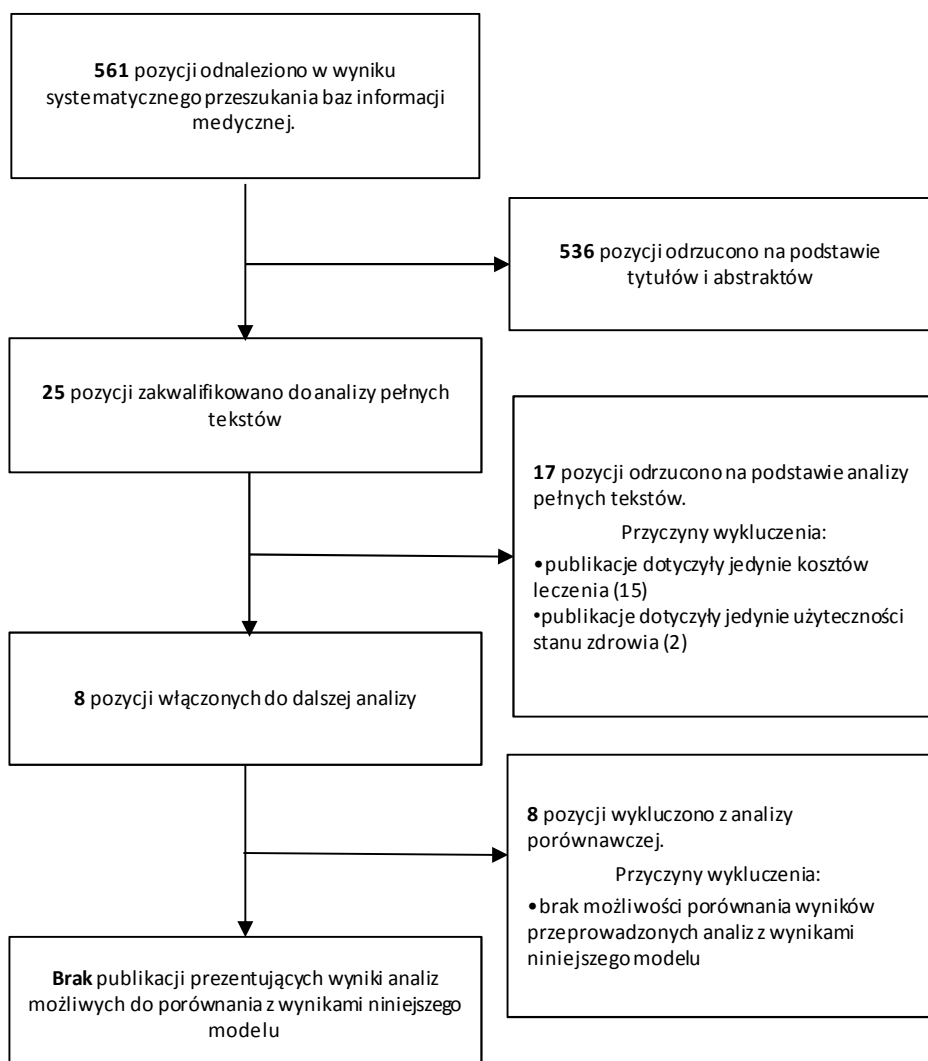


Tabela 33.
Zestawienie odnalezionych doniesień ekonomicznych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj	Źródło finansowania
Lam 2005	Pacjenci w wieku 18-70 lat z chorobą dwubiegunową typu I, którzy doświadczają częstych nawrotów choroby pomimo stosowanych stabilizatorów nastroju	Terapia behawioralno-poznawcza vs standardowa terapia lekowa	Analiza kosztów-efektywności oparta na wynikach badania prospektywnego przeprowadzonego na 103 pacjentach	12 miesięcy plus 30 miesięczny follow-up	Perspektywa płatnika publicznego	Wyniki w postaci krzywej opłacalności w odniesieniu do kosztu za dzień bez objawów bipolarnych. Koszty dla terapii behawioralno-poznawczej: 4383£ dla 0-12 msc, 5356£ dla 0-30 msc Koszty dla standardowej terapii lekowej: 10 352£ dla 0-12 msc, 11 724£ dla 0-30msc Terapia behawioralna jest bardziej opłacalna niż standardowa opieka lekowa.	Wielka Brytania	South London and Maudsley Hospital's research and development fund
Greenhalgh 2005	Leczeni z powodu schizofrenii, depresji, katatonii lub manii metodą elektrowstrząsów	Terapia elektrowstrząsami vs standardowe terapie lekowe	Przegląd literatury	Zależnie od badania	Zależnie od badania	Zależnie od badania	Zależnie od badania	HTA Programme on behalf of NICE (numer 01/48/01)
Kasteng 2011	Pacjenci z chorobą dwubiegunową lub schizofrenią w wieku 38 lat	Arypiprazol (ARP) vs olanzapina (OLN)	Analiza kosztów-efektywności; model Markowa	Dożywotni	Perspektywa społeczna	QALY: ARP 17,17; OLN 17,09; inkrementalne 0,09 LY: ARP 22,10; OLN 22,06; inkrementalne 0,04 Koszty: ARP 130 442 SEK OLN 158 889 SEK Arypiprazol jest bardziej opłacalny niż olanzapina.	Szwecja	Bristol-Myers Squibb.
Menzin 2009	Pacjenci powyżej 18 r.ż., u których wystąpił epizod depresyjny z możliwością włączenia do programu skryningowego w celu wykrycia schorzeń dwubiegunowych I i II typu	Program skryningowy vs brak programu	Model wpływu ekonomicznego programu skryningowego na leczenie pacjentów; drzewo decyzyjne	5 lat	Perspektywa społeczna	Analizowano jedynie zużycie zasobów i koszty leczenia	USA	AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj	Źródło finansowania
Simon 2006	Pacjenci z chorobą dwubiegunową typu I lub II, schorzeniem schizoafektywnym lub cyklotymią powyżej 18 r.ż.	Standardowa opieka specjalistyczna vs standardowa opieka specjalistyczna plus wieloczynnikowy program interwencyjny	Analiza kosztów i efektów zdrowotnych (skala PSR, epizody manii i depresji) w oparciu o wyniki badania prospektywnego przeprowadzonego na 441 pacjentach	2 lata	Perspektywa płatnika publicznego	<p>Istotne symptomy maniakalne (PSR>2) – średnia liczba tygodni: Opieka standardowa 24,3(SD 24,3) Opieka standardowa + program 19,2 (SD 20,2)</p> <p>Istotne symptomy depresyjne (PSR>2) – średnia liczba tygodni: Opieka standardowa 50,7 (SD 31,9) Opieka standardowa + program 47,6 (SD 29,7)</p>	USA	grant R01 MH59125, the National Institute of Mental Health
Calvert 2006	Pacjenci w stanie stabilnym po epizodzie manii/depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I (faza podtrzymująca), kohorta 1000 pacjentów	Monoterapia lamotryginą (LAM), litem (LI), olanzapiną (OLN) lub brak leczenia (placebo) (PLC)	Analiza kosztów-efektywności; model Markowa	18 miesięcy	Perspektywa płatnika	<p>Epizody manii (na pacjenta na rok): LAM 1418 (0,95); LI 1313 (0,88); PLC 2644 (1,76); OLN 1030 (0,69)</p> <p>Epizody depresji (na pacjenta na rok): LAM 598 (0,4); LI 1140 (0,76); PLC 1822 (1,21); OLN 1080 (0,72)</p> <p>Dni w stanie ustabilizowanym (na pacjenta na rok): LAM 463 789 (309); LI 429 313 (286); PLC 339 986 (227); OLN 441 485 (294)</p> <p>Dni w stanie manii (na pacjenta na rok): LAM 42 549 (28); LI 39 386 (26); PLC 79 320 (53); OLN 30 900 (21)</p> <p>Dni w stanie depresji (na pacjenta na rok): LAM 41 162 (27); LI 78 801 (53); PLC 128 193 (85); OLN 75 115 (50)</p> <p>QALY (na pacjenta na rok): LAM 1 143 (0,762); LI 1 103</p>	USA	GlaxoSmithKline (GSK)

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj	Źródło finansowania
						(0,735); PLC 1 038 (0,692); OLN 1 109 (0,739) ICER: LAM: 2 400 \$ braku epizodów, 30\$ spokój psychiczny, 2 6000\$ QALY OLN: 200\$ brak epizodów, 7 000\$ spokój psychiczny, 374 500\$ QALY Stosowanie LI i LAM jest opłacalne u przyjętej populacji		
Chisholm 2005	Populacje 14 regionów świata (wg klasyfikacji WHO) ze schorzeniem dwubiegunowym	Lit (LI), kwas walproinowy (VA), lit plus opieka psychospołeczna (LI+), kwas walproinowy plus opieka psychospołeczna (VA+) vs brak interwencji	Analiza kosztów- efektywności; model Markowa	Dożywotni	Perspektywa społeczna	% zapobieganych lat życia w niepełnosprawności (DALYs averted) Europa^A_{WHO}: LI 30,7 VA 29,2; LI+ 33,6; VA+ 32,1 Europa^B_{WHO}: LI 21,1 VA 19,6; LI+ 23,0; VA+ 21,6 Europa^C_{WHO}: LI 24,9 VA 22,3; LI+ 27,1; VA+ 24,5 Próg opłacalności: Europa^A_{WHO}: 71 780 Europa^B_{WHO}: 17 620 Europa^C_{WHO}: 20 747 średni CER opieka szpitalna: Europa^A_{WHO}: LI 32 419\$, VA 33 368\$; LI+ 30 342\$; VA+ 31 146\$ Europa^B_{WHO}: LI 10 149\$, VA 11 095\$; LI+ 9 183\$; VA+:9 988\$ Europa^C_{WHO}: LI 12 042\$ VA 13 562\$; LI+ 10 899\$; VA+ 12 180\$ średni CER opieka społeczeństwa: Europa^A_{WHO}: LI 19 048\$, VA 19 763\$; LI+	14 regionów świata (wg klasyfikacji WHO) w tym 3 regiony Europy	brak danych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj	Źródło finansowania
						18 095\$; VA+ 18 821\$ Europa^B_{WHO}: LI 6 122\$ VA 6 905\$; LI+ 5 487\$; VA+ 6 192\$ Europa^C_{WHO}: LI 7 167\$ VA 8 297\$; LI+ 6 414\$; VA+ 7 414\$ Oceniono, iż opieka społeczna jest bardziej opłacalna niż opieka szpitalna		
Clark 1998	Pacjenci z poważnymi schorzeniami psychicznymi (schizofrenia, schorzenia schizoafektywne, schorzenia dwubiegunowe) nadużywający substancji psychoaktywnych	Assertive Community Treatment (ACT) vs opieka standardowa (SCM)	Analiza kosztów-efektywności oparta na wynikach badania prospektywnego przeprowadzonego na 193 pacjentach	3 lata	Perspektywa społeczna	QALY: SCM 1,74; ACT 1,77 Koszt na osobę dla 3 letniego badania: SCM 124 145\$, ACT 118 078\$ Koszt na osobę dla pierwszego roku badania: SCM 40 145\$, ACT 39 568\$ Stwierdzono, że pomiędzy ACT i SCM nie ma znaczących różnic opłacalności.	USA	granty #MH-00839, #MH-46072, #MH-47567, the National Institute of Mental Health oraz AA-08341, the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, and by the New Hampshire Division of Mental Health and Developmental Services.

12.3. Zestawienie parametrów analizy

12.3.1. Stałe modelu

W tabeli poniżej przedstawiono stałe parametry modelu, nie podlegające zmianie w żadnym z typów uwzględnionych analiz wrażliwości.

Tabela 34.
Zestawienie stałych parametrów modelu – koszt mg substancji czynnej

Typ terapii	Asenapina	Olanzapina	Arypiprazol	Kwetiapina
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

Tabela 35.
Zestawienie stałych parametrów modelu – odsetek pacjentów przerywających terapię po 3 tygodniach

Typ terapii	Asenapina	Olanzapina	Arypiprazol	Kwetiapina
[REDACTED]			[REDACTED]	

12.3.2. Parametry w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od trudnych do ścisłego sprecyzowania i przewidzenia czynników i okoliczności. W celu zweryfikowania wpływu zmienności tych parametrów na końcowe wyniki analiz przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu zmiennym rozkładów o odpowiednich parametrach. Wielkość zmienności poszczególnych parametrów określona została natomiast za pomocą parametrów przypisanych poszczególnym rozkładom. W tabelach poniżej zestawiono poszczególne wielkości z podziałem względem typu rozkładu przypisanego danej zmiennej

Tabela 36.
Zestawienie parametrów o rozkładzie normalnym

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Zakres zmienności		Uzasadnienie
		Średnia	Odchylenie standardowe	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 37.
Zestawienie parametrów o rozkładzie logarytmiczno-normalnym

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Zakres zmienności		Uzasadnienie
		μ	σ	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Zakres zmienności		Uzasadnienie
		μ	σ	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				

Tabela 38.
Zestawienie parametrów o rozkładzie beta

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Zakres zmienności		Uzasadnienie
		α	β	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

12.3.3. Parametry w jednokierunkowej analizie wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań niniejszej analizy wraz ze stosownym uzasadnieniem.

Tabela 39.
Zestawienie zmiennych parametrów modelu i scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniających zmienność parametrów

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej i zakres zmienności	Opis wariantu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej i zakres zmienności	Opis wariantu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				