



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Sycrest (asenapina),
5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146
10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792177
we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich
epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych
dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu
wcześniejszej terapii**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-4/2013

Data ukończenia: kwiecień 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ Dział Raportów i Oceny Raportów, OT - ocena analizy klinicznej, inne prace;
2. ██████████, Dział Raportów i Oceny Raportów, OT - ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, inne prace;
3. ██████████, Dział Raportów i Oceny Raportów, OT - koordynacja i nadzór merytoryczny, przeszukiwanie baz danych, przegląd rekomendacji, inne prace.

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████ ████████████████████	TAK 11.03.2013	TAK	TAK
██████████ ████████████████████	TAK 27.03.2013	NIE	TAK
██████████ ████████████████████ ████████████████████	TAK 28.03.2013	TAK	TAK
████████████████████	NIE	-	-

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

<p>AE(s) – (ang. – <i>Adverse Event(s)</i>) Działanie (działania) niepożądane</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ARP – Arypiprazol</p> <p>ASN – Asenapina</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BARS – (ang. – <i>Barnes Akathisia Scale</i>) Skala oceny nasilenia akatyzzji</p> <p>CGI-BP – (ang. – <i>Clinical Global Impression for Bipolar Disorder</i>) Skala oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej</p> <p>ChAD – Choroba Afektywna Dwubiegunowa</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CRB – Karbamazepina</p> <p>DDD – (ang. – <i>Daily Defined Dose</i>) Zdefiniowana dzienna dawka</p> <p>EPS – (ang. – <i>Extrapyramidal Syndrome</i>) Zespół pozapiramidowy</p> <p>HAL – Haloperidol</p> <p>HAMD-21 – (ang. – <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>) Skala oceny nasilenia objawów depresji</p> <p>IPiN – Instytut Psychiatrii i Neurologii</p> <p>ISST – (ang. – <i>International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale for Suicidal Thinking</i>) Skala oceny nasilenia skłonności samobójczych</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>LAM – Lamotrygina</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LN – Lek normotymiczny</p> <p>MADRS – (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) Skala oceny nasilenia objawów depresji</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>OLN – Olanzapina</p> <p>PLC – Placebo</p> <p>QTP – Kwetiapina</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>SAE(s) – (Serious Adverse Event(s)) Ciężkie działanie (działania) niepożądane</p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TG – Trójglicerydy</p> <p>TR – (Treatment Related) Powiązane z leczeniem (działanie niepożądane)</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z</p>
--

późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VA – Kwas walproinowy

VP – Walproinian

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

YMRS – (Young Mania Rating Scale) Skala oceny nasilenia objawów manii

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	53
4. Ocena analizy ekonomicznej	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	67
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	67
5. Ocena analizy wpływu na budżet	68
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	75
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	75
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	78
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	78
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	81
9.1. Rekomendacje kliniczne	81
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	84
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	88
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	89
11. Opinie ekspertów.....	91
12. Kluczowe informacje i wnioski	92
13. Źródła.....	97
14. Załączniki	100

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 05.02.2013, MZ-PLR-460-14491-147/MP/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

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

Wnioskowane wskazanie: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

lek, dostępny w aptece na receptę:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach programu lekowego

lek stosowany w ramach chemioterapii:

w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

we wskazaniu określonym stanem klinicznym

lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

■■■■

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Sycrest 5 mg: ■■■■■■, Sycrest 10 mg: ■■■■■■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■■■ ■■■

Analizy załączone do wniosku:

analiza kliniczna

analiza ekonomiczna

analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

analiza racjonalizacyjna

inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500, Valby, Dania

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, The Netherlands

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Shering-Plough Corporation – Saphris (asenapina)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (podkreślono leki nierefundowane, **pogrubiono** lek oryginalny):

1. Accord Healthcare Ltd. - Olanzapine Accord (olanzapina),
2. Actavis Group PTC ehf. - Olanzin, (olanzapina), Olanzapin Actavis (olanzapina)
3. Adamed Sp. z o.o. – Zolafren (olanzapina), Zolafren-Swift, (olanzapina), Olanzapine Adamed (olanzapina), Ranofren (olanzapina), Kwetaplex, (kwetiapina)
4. Apotex Europe B.V. - Olanzapine Apotex (olanzapine),
5. Arrow Poland S.A. - Olanzapine Arrow (olanzapine), Quetiapine Arrow (kwetiapina),
6. AstraZeneca UK Ltd. – **Seroquel (kwetiapina)**, Seroquel XR (kwetiapina),
7. AXXON Sp. z o.o. – Kefrenex (kwetiapina)
8. Biogened S.A - Lanzapin, (olanzapina), Gentiapin (kwetiapina),
9. Bluefish Pharmaceuticals AB - Olanzapine Bluefish (olanzapine)
10. BLUBIT Sp. z o.o. - Olanzapina Olpin
11. CELON PHARMA Sp. z o.o. - Olasyn, (olanzapina), KETREL (kwetiapina)
12. Egis Pharmaceuticals PLC - Egolanza (olanzapina), Olzin, (olanzapina), Olanzapine Egis (olanzapina), Ketilept (kwetiapina)
13. Eli Lilly Nederland BV – **Zyprexa, (olanzapina)**, Zyprexa Velotab (olanzapina), Zypadhera (olanzapina)
14. Eli Lilly Polska Sp. z o.o. - Olanzapina Lilly (olanzapina),
15. Galenicum Health, S.L. - Olanzapine Galenicum
16. Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. - Parnassan (olanzapina),
17. Generics [UK] Ltd. - Olanzapina Mylan, (olanzapina), Arkolamyl, (olanzapina), Etiagen (kwetiapina)
18. GlaxoSmithKline Export Ltd. - POETRA (kwetiapina),
19. Glenmark Generics (Europe) Ltd. - Olanzapine Glenmark (olanzapine)
20. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. - Olazax (olanzapina), Olazax Disperzi (olanzapina), SANZA, (olanzapina), VORTA (kwetiapina).
21. Gedeon Richter Plc. – Nantarid (kwetiapina),
22. HEXAL AG – Olanzapfloc (olanzapina)
23. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Zopridoxin (olanzapina), Quentapil (kwetiapina)
24. Invent Farma S.L. - Olanzapina Invent Farma (olanzapine), Olanzapina TZF (olanzapina), Quetiapinum Invent Farma (kwetiapina), Quetiapinum Viketo (kwetiapina),
25. IWA Consulting ApS – Nykob (olanzapina)
26. Krka, d.d., Novo mesto - Zalasta, (olanzapina), Olanzapin Krka (olanzapina), Kventiax (kwetiapina),
27. Medana Pharma S.A. - Pinexet (kwetiapina)
28. Medis ehf. - Trylan ODT (olanzapina), Quetiapine Medis (kwetiapina), Quetilis (kwetiapina),
29. Neopharma Ltd. – Olanzapine Neopharma (olanzapine),
30. neuraxpharm Arzneimittel GmbH - Kwetiapina NEUROPHARMA (kwetiapina),
31. Orion Corporation - Anzarin, (olanzapina), Ketipinor (kwetiapina)
32. Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. - **Abilify (arypripazol)**
33. +pharma arzneimittel gmbh – Synza (olanzapina), SETININ (kwetiapina),
34. QUISISANA Pharma QUISISANA Pharma – Kozylex (olanzapina)
35. Pfizer Europe MA EEIG - Quetiapine Pfizer (kwetiapina)
36. Pharmathen S.A. – Lazapix (olanzapina)
37. PRO.MED.CS. Praha a.s. – Quepsan (kwetiapina),
38. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. zo.o. - Olzapin, (olanzapina), Kwetinor (kwetiapina),
39. Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. - Olanzaran, (olanzapina), Olanzapine Ranbaxy (olanzapina)
40. ratiopharm GmbH - Olanzapin-ratiopharm (olanzapina), Quetap (kwetiapina),
41. Sandoz GmbH - Zapilux, (olanzapina)
42. Sanovel Holding B.V. - Olanzapine Sanovel (olanzapine),
43. STADA Arzneimittel AG - Olanzapin Stada (olanzapina), Stadaquel (kwetiapina),
44. Sun-Farm Sp. z o.o. – Olanzamin (olanzapina), Quetiser (kwetiapina),
45. SymPhar Sp. z o.o. - Symquel (kwetiapina), Symquel XR (kwetiapina),
46. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. - Olanzapina TZF (olanzapina)
47. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Kwetax (kwetiapina), Loquen (kwetiapina),
48. Teva Pharma B.V. - Olanzapina Teva (olanzapina)
49. VIPHARM S.A. - Olpinat, (olanzapina), BONOGREN (kwetiapina)
50. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. - Zolaxa (olanzapina), Zolaxa Rapid (olanzapina)
51. Zentiva K.S. – Bloonis (olanzapina)

Źródło: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/10/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 08.02.2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.02.2013 r., pismo znak: MZ-PLR-460-14491-147/MP/13, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust. 1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych:

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

we wskazaniu leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Ponadto przekazano komplet analiz farmakoekonomicznych:

Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

Aneks analizy wpływu na budżet.
Zestawienie parametrów analizy.

6. Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza racjonalizacyjna.

W dniu 25.02.2013 r. pismem znak AOTM-OT-4350-4(2)/PK/2013 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 27.02.2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-14137-262/MP/13 Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę H. Lundbeck A/S do uzupełnienia przedłożonych analiz i poinformowało o zawieszeniu biegu terminu na rozpatrzenie wniosku.

W dniu 20.03.2013 r. pismem znak MZ-PLR-460-14491-156/MP/13 z dnia 14.03.2013 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji uzupełnienie do wniosku o objęcie refundacją leku dostarczone przez wnioskodawcę. Jako uzupełnienie do wniosku przekazano:

Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza kliniczna.

Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Aneks.

Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po

niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza ekonomiczna. [redacted]

[redacted] Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza wpływu na budżet. [redacted]

[redacted] Aneks analizy wpływu na budżet. Zestawienie parametrów analizy. [redacted]

Dnia 25.02.2013 r. pismem znak AOTM-OT-4350-4(2)/PK/2013 Agencja zwróciła się z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o udostępnienie danych za lata 2010-2012 dla rozpoznai ICD-10 F31.0-F31.9. Odpowiedź otrzymano w dniu 28.03.2013 r. pismem znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0108/W08534/ALA z dnia 28.03.2013 r.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Sycrest (asenapina) jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do świadczeń wymienionych w poniższej Tabeli 1 nie wydano Rekomendacji Prezesa Agencji tylko Stanowiska Rady Konsultacyjnej i Opinie Rady Przejrzystości.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Apiprazol, olanzapina, kwetiapina		
Leki przeciwpsychotyczne II generacji (obecnie refundowane wyłącznie we wskazaniu schizofrenia tj. ICD-10 F20), w zakresie wskazań określonych kodami ICD-10 od F21 do F29 ^a	Opinia RP Nr 21/2013 z dnia 18.02.2013r.	<u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją w zakresie wskazań określonych kodami ICD-10 od F21 do F29 następujących leków przeciwpsychotycznych II generacji: amisulpiryd, aripiprazol , olanzapina , kwetiapina , risperidon, sertindol, ziprasidon.” <u>Uzasadnienie:</u> „Leki przeciwpsychotyczne II generacji mają dobrze udokumentowane działanie zmniejszające nasilenie objawów psychotycznych występujących w schizofrenii. Poszczególne objawy występują we wszystkich zaburzeniach psychicznych klasyfikowanych wg ICD-10 do grupy zaburzeń „Schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii i urojeniowe”. Mają one zdecydowanie korzystniejszy profil działań niepożądanych, niż grupa tzw. I generacji leków przeciwpsychotycznych”.
olanzapina		
Olzin® (olanzapina) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 2/2011 z dnia 17.01.2011r.	<u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa, że do wniosku o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Olzin® (olanzapine) we wskazaniach: leczenie średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii, zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, ma zastosowanie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku olanzapina (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną, jako świadczenia gwarantowanego.” <u>Uzasadnienie:</u> „Radzie nie przedstawiono nowych, istotnych informacji na temat stosowania olanzapiny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, wobec czego Rada uznała, że do niniejszego wniosku ma zastosowanie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/2010 dnia 26 kwietnia 2010 r o następującej treści: Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku olanzapiny (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń, zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.”

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Olanzapina (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii oraz zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną.	Stanowisko RK Nr 27/10/2010 z dnia 26.04.2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku olanzapiny (Zolafren®) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń, zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, u których w terapii epizodów manii uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie olanzapiną jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Olanzapina jest skutecznym lekiem stosowanym w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej, o podobnym profilu skuteczności i bezpieczeństwa jak inne atypowe neuroleptyki stosowane w tym wskazaniu, i powinna być refundowana na tych samych zasadach.”</p>
arypiprazol		
Arypiprazol (Abilify®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 29/09/2009 z dnia 27.04.2009r.	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych arypiprazolu (Abilify®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych, z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Arypiprazol ma udowodnione działanie stabilizujące nastroj i wpływa głównie na fazę maniacką choroby afektywnej dwubiegunowej. Jego skuteczność w leczeniu zaostrzeń choroby afektywnej dwubiegunowej nie różni się od skuteczności soli litu ani innych atypowych neuroleptyków stosowanych w tym wskazaniu. Terapia arypiprazolem jest dużo bardziej kosztowna, co nie znajduje uzasadnienia w lepszej efektywności klinicznej ani w profilu bezpieczeństwa tego leku.”</p>
kwetiapina		
Kwetiapina (Ketiapt®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 25/10/2010 z dnia 26.04.2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uznaje, że w odniesieniu do zasadności zakwalifikowania leku kwetiapina (Ketiapt®) w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową jako świadczenia gwarantowanego, ma zastosowanie stanowisko nr 16/9/25/2009 podjęte przez Radę w dniu 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania kwetiapiny (Seroquel®) w leczeniu objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Ketiapt® jest lekiem generycznym i w związku z tym nie różni się istotnie od oryginalnego produktu kwetiapiny, Seroquel®, stąd powinien być refundowany wyłącznie na tych samych zasadach, co Seroquel®.”</p>
Kwetiapina (Seroquel XR®) w leczeniu objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 15/5/2010 z dnia 01.03.2010r.	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kwetiapiny (Seroquel XR®) w leczeniu objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Kwetiapina podawana w formie o przedłużonym uwalnianiu charakteryzuje się porównywalną skutecznością z formą zwyczajną. Ta postać leku gwarantuje lepszą kontynuację leczenia przez pacjentów. Z analiz ekonomicznych wynika, że forma o przedłużonym uwalnianiu może wiązać się z mniejszymi kosztami dla pacjentów.”</p>
Kwetiapina (Seroquel®) w leczeniu objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 16/9/25/2009 z dnia 30.11.2009r.	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kwetiapiny (Seroquel®) w terapii objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kwetiapiny (Seroquel®) w terapii objawów maniackich w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.”</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Kwetiapina (Ketrel®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej	Stanowisko RK Nr 47/14/2009 z dnia 06.07.2009r.	Zalecenia: „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych kwetiapiny (Ketrel®) w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia wspólnego limitu ceny dla atypowych leków przeciwpsychotycznych w grupie terapeutycznej choroby afektywnej dwubiegunowej.” Uzasadnienie: „Kwetiapina jest lekiem z grupy atypowych neuroleptyków, stosowanym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Ma ona udowodnioną skuteczność w tym wskazaniu oraz potencjalnie dużą przydatność kliniczną. Obecnie brak jest dowodów naukowych na przewagę kwetiapiny nad innymi lekami z grupy atypowych neuroleptyków, których finansowanie we wnioskowanym wskazaniu rekomendowała Rada Konsultacyjna, stąd lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych na podobnych zasadach.”

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php>

^a <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=hcdmod& op=listall&id=70>

F21 Zaburzenie typu schizofrenii (schizotypowe),

F22 Uporczywe zaburzenia urojeniowe (2)

F22.8 Inne uporczywe zaburzenia urojeniowe

F22.9 Uporczywe zaburzenie urojeniowe, nieokreślone

F23 Ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne (6)

F23.0 Ostre wielopostaciowe zaburzenie psychotyczne bez objawów schizofrenii

F23.1 Ostre wielopostaciowe zaburzenie psychotyczne z objawami schizofrenii

F23.2 Ostre zaburzenie psychotyczne podobne do schizofrenii

F23.3 Inne ostre zaburzenie psychotyczne z przewagą urojeń

F23.8 Inne ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne

F23.9 Ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne, nie określone

F24 Indukowane zaburzenie urojeniowe

F25 Zaburzenia schizoafektywne (5)

F25.0 Zaburzenie schizoafektywne, typ maniakalny

F25.1 Zaburzenie schizoafektywne, typ depresyjny

F25.2 Zaburzenie schizoafektywne, typ mieszany

F25.8 Inne zaburzenia schizoafektywne

F25.9 Zaburzenia schizoafektywne, nieokreślone

F28 Inne nieorganiczne zaburzenia psychotyczne

F29 Nieokreślona psychoza nieorganiczna

2.4. Problem zdrowotny

Poniższe cytaty, o ile nie zaznaczono inaczej, pochodzą z analizy klinicznej wnioskodawcy [AKL]

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„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 [BPSG 2006].”

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 [BPSG 2006]. Przegląd badań epidemiologicznych pochodzących z krajów pozaeuropejskich wskazuje, że rozpowszechnienie ChAD waha się od 0,3% do 1,5% [Weissmann 1996]. Z kolei w badaniach obejmujących populację europejską częstość schorzenia mieściła się w granicach od 0,1% do 2,4% [Faravelli 1990, ten Have 2002, Szádóczy 1998, Pini 2005]. Rozpowszechnienie ChAD typu I w Europie waha się natomiast od 0,3% do 1%.

Odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące populacji polskiej były ubogie. Zgodnie z rejestrem Instytutu Psychiatrii i Neurologii [IPiN 2009] w 2009 roku w poradniach zdrowia psychicznego oraz w psychiatrycznych oddziałach całodobowych z powodu epizodów afektywnych, depresji nawracających i zaburzeń dwubiegunowych oraz innych afektywnych zaburzeń nastroju leczono w Polsce 268 254 osoby; tj. 703,1 osoby na 100 000 ludności. (**Tabela 2**).

W badaniu Rybakowski 2004 [Rybakowski 2004] określono częstość występowania ChAD typu I wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi leczonych przez polskich psychiatrów w warunkach ambulatoryjnych. Wyniosła ona ogółem 20,2% i dotyczyła większego odsetka mężczyzn niż kobiet (27,4% vs 17,6%; **Tabela 3**) oraz nieco częściej chorych w wieku 18-49 niż 50-65 lat (21,9% vs 18,1%).

Na podstawie odnalezionych danych, przyjmując takie samo spektrum i rozpowszechnienie jednostek chorobowych u chorych leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych, należałoby przyjąć, że rozpowszechnienie ChAD typu I w 2009 roku wynosiło w Polsce około 142 osoby na 100 000 ludności.”

Tabela 2. Leczeni ogółem w 2009 r. w poradniach zdrowia psychicznego i psychiatrycznych oddziałach całodobowych wg rozpoznań [IPiN 2009]

Rozpoznanie	Kod (ICD-10)	Poradnie zdrowia psychicznego		Psychiatryczne oddziały całodobowe	
		Liczby bezwzględne	Na 100 000 ludności	Liczby bezwzględne	Na 100 000 ludności
Epizody afektywne	F30, F32	100 813	264,2	5 552	14,6
Depresje nawracające i zaburzenia dwubiegunowe	F31, F33	108 173	283,5	11 201	29,4
Inne zaburzenia nastroju / afektywne	F34-F39	41 355	108,4	1 160	3
Razem	F30-F39	250 341	656,1	17 913	47,0

Tabela 3. Liczba chorych w poszczególnych kategoriach diagnostycznych na podst. Rybakowski 2004

Jednostka chorobowa	Mężczyźni (N=237)		Kobiety (N=643)		Ogółem (N=880)	
	n	%	n	%	n	%
ChAD I	65	27,4%	113	17,6%	178	20,2%
ChAD II	51	21,5%	204	31,7%	255	29,0%
Spektrum ChAD ^a	34	14,3%	74	11,2%	106	12,0%
CHAJ	87	36,7%	254	39,5%	341	38,8%

^a Spektrum ChAD – na podstawie wg zmodyfikowanego kwestionariusz [Ghaemi 2010] lub/i kryteriów Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju [Hirschfeld 2000]

Etiologia i patogeneza

„Etiopatogeneza ChAD nie została do końca poznana. W jej wyjaśnieniu stosuje się model biopsychosocjalny [Kay 2006], zgodnie z którym podłoże ChAD ma charakter wieloczynnikowy, a w jej genezie należy wziąć pod uwagę: czynniki psychiczne i uwarunkowania psychologiczne (zaburzenia nastroju, silne przeżycia emocjonalne), czynniki biologiczne (urazy okołoporodowe, powikłania wewnątrzmaciczne), czynniki środowiskowe, zaburzenia neuroendokryne (dysregulacja funkcji neurotransmiterów takich jak dopamina, serotonina oraz adrenalina, zaburzenia w krążeniu płynu mózgowo-rdzeniowego), zaburzenia endokrynologiczne (choroby tarczycy), hipotezę neurotransmiterową (*second-transmitter hipoteze*), rytm biologiczny (pora roku, pora dnia), czynniki genetyczne (powtórzenia sekwencji trójnukleotydowych, częstsze występowanie wśród bliźniąt monozygotycznych, 10–15% występowania wśród krewnych pierwszego stopnia). [Kay 2006, Jiloha 2010]”

Klasyfikacja

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

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. Kryteria ICD-10 nie rozróżniają typu II jako osobnej jednostki chorobowej [BPSG 2006, ICD-10 2011]. Cyklotymia (F-34) jest opisywana jako osobne zaburzenie dotyczące nastroju [ICD-10 2011].”

Obraz kliniczny

„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.

Charakterystyczną cechą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest występowanie epizodów manii, jednak badania epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że częściej obserwuje się epizody depresji, których

łączy czas trwania jest 3-krotnie dłuższy niż czas trwania epizodów manii [Judd 2002]. Szacuje się, że chorzy z ChAD od 32% do ponad 50% czasu spędzają w okresach depresji [Judd 2003, Post 2003].

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.”

Leczenie i cele leczenia

„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.”

Leki stosowane w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

- Leki normotymiczne (sole litu, walproinian sodu, karbamazepina, lamotrygina)
- Leki przeciwpsychotyczne: klasyczne neuroleptyki (butyrofenony, fenotiazyny, tioksanteny) oraz atypowe neuroleptyki (amisullpryd, klozapina, olanzapina, kwetiapina, risperidon, zotepina)
- Leki przeciwdepresyjne: wszystkie klasy leków są potencjalnie użyteczne, ale niektóre z nich (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) mogą powodować skrócenie cykli chorobowych
- Benzodiazepiny

Pomimo negatywnego odbioru w opinii publicznej elektrowstrząsy (EW) stanowią skuteczną metodę zaburzeń nastroju (NICE 2003). (...) Stosuje się również nefarmakologiczne metody leczenia (psychoedukacja, terapia interpersonalna, terapia kognitywna) [Wright 2005].

Przebieg naturalny 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 [BPSG 2006].

W populacji obciążonej ChAD ryzyko zgonu jest około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [Osby 2001]. 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 [Jiloha 2010].”

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Sycrest, tabletki podjęzykowe, 5 mg, 60 tabl., zafoliowane blistry aluminiowe w kartonikach, kod EAN: 5909990792146 Sycrest, tabletki podjęzykowe, 10 mg, 60 tabl., zafoliowane blistry aluminiowe w kartonikach, kod EAN: 5909990792177
Substancja czynna	asenapina
Droga podania	Doustna (tabletki podjęzykowe)
Mechanizm działania	Mechanizm nie został w pełni poznany. Skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Działania kliniczne asenapiny mogą wynikać również z działania na inne receptory, w tym 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α 2-adrenergiczne.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: **Tabela 4**) dopuszczone do obrotu są również:

- Sycrest 5 mg, 20 tabl., EAN: 5909990792139;
- Sycrest 5 mg, 100 tabl., EAN: 5909990792153
- Sycrest 10 mg, 20 tabl., EAN: 5909990792160;
- Sycrest 10 mg, 100 tabl., EAN: 5909990792184

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna, numer EMEA/H/C/001177
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	01.09.2010 01.09.2010
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	W monoterapii: 10 mg 2x/dobę, dawka może zostać zmniejszona do 5 mg 2x/dobę. Leczenie skojarzone: początkowa dawka 5 mg 2x/dobę, dawka może zostać zwiększona do 10 mg 2x/dobę. <i>Dzieci i młodzież:</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Sycrest u dzieci w wieku poniżej 18 lat.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I w I linii leczenia. W ChPL nie odniesiono się do linii leczenia a wskazanie wg ChPL brzmi: „Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych.”
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Żelatyna, Mannitol (E421))
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf

Status rejestracyjny – FDA

13 sierpnia 2009 r. FDA zatwierdziła produkt leczniczy Saphris (asenapina) we wskazaniu: do leczenia schizofrenii oraz do leczenia epizodów manii lub epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022117s013.bl.pdf

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Sycrest 5 mg [REDACTED]; Sycrest 10 mg [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Utworzenie nowej grupy limitowej
[REDACTED]	[REDACTED]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie epizodów maniakalnych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje												
Polska	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne – PTP 2011	<p>(...) W odróżnieniu do schizofrenii, gdzie stosowanie leków przeciwpsychotycznych jest podstawowym sposobem leczenia farmakologicznego, w ChAD podstawową formą farmakoterapii jest stosowanie leków normotymicznych. Leki przeciwpsychotyczne stosowane winny być jako uzupełnienie dla klasycznych leków normotymicznych (I generacji), takich jak sole litu, walproinian i karbamazepina.”</p> <p>W leczeniu manii o umiarkowanym nasileniu, wszystkie leki przeciwpsychotyczne są skuteczne jako monoterapia, podobnie jak wszystkie leki normotymiczne I generacji. W manii o znacznym nasileniu zaleca się kojarzenie atypowych leków przeciwpsychotycznych z lekami normotymicznymi, takimi jak lit czy walproinian. W celach doraźnych można również stosować iniekcje domięśniowe np. olanzapiny lub aripiprazolu.</p> <p>Standardy farmakologicznego leczenia chorób afektywnych - Postępowanie farmakologiczne w zespołach maniakalnych:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zespół maniakalny o umiarkowanym nasileniu</th> <th>Zespół maniakalny o znacznym nasileniu (z silnym pobudzeniem i/lub objawami psychotycznymi)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postępowanie początkowe</td> <td>Monoterapia: Lit, Karbamazepina, Walproinian, Olanzapina, Kwetiapina, Aripiprazol</td> <td><u>Odmowa leczenia doustnego:</u> Haloperidol, Clopixol-acuphase, Olanzapina – iniekcje, Aripiprazol – iniekcje <u>Przy akceptacji leczenia doustnego:</u> Leczenie skojarzone: Lit/walproinian + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)</td> </tr> <tr> <td>Postępowanie w razie braku poprawy po 4-8 tyg.</td> <td>Leczenie skojarzone Klasyczny lek normotymiczny (lit/walproinian) + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)</td> <td>Klozapina jako monoterapia lub w skojarzeniu z klasycznym lekiem normotymicznym (lit, walproinian) Elektrowstrząsy</td> </tr> <tr> <td>Postępowanie długoterminowe</td> <td>Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych</td> <td>Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych</td> </tr> </tbody> </table> <p>http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_2_2011/AktualnosciWytyczne_PP2_2011.pdf</p>		Zespół maniakalny o umiarkowanym nasileniu	Zespół maniakalny o znacznym nasileniu (z silnym pobudzeniem i/lub objawami psychotycznymi)	Postępowanie początkowe	Monoterapia: Lit, Karbamazepina, Walproinian, Olanzapina, Kwetiapina, Aripiprazol	<u>Odmowa leczenia doustnego:</u> Haloperidol, Clopixol-acuphase, Olanzapina – iniekcje, Aripiprazol – iniekcje <u>Przy akceptacji leczenia doustnego:</u> Leczenie skojarzone: Lit/walproinian + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)	Postępowanie w razie braku poprawy po 4-8 tyg.	Leczenie skojarzone Klasyczny lek normotymiczny (lit/walproinian) + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)	Klozapina jako monoterapia lub w skojarzeniu z klasycznym lekiem normotymicznym (lit, walproinian) Elektrowstrząsy	Postępowanie długoterminowe	Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych	Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych
	Zespół maniakalny o umiarkowanym nasileniu	Zespół maniakalny o znacznym nasileniu (z silnym pobudzeniem i/lub objawami psychotycznymi)												
Postępowanie początkowe	Monoterapia: Lit, Karbamazepina, Walproinian, Olanzapina, Kwetiapina, Aripiprazol	<u>Odmowa leczenia doustnego:</u> Haloperidol, Clopixol-acuphase, Olanzapina – iniekcje, Aripiprazol – iniekcje <u>Przy akceptacji leczenia doustnego:</u> Leczenie skojarzone: Lit/walproinian + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)												
Postępowanie w razie braku poprawy po 4-8 tyg.	Leczenie skojarzone Klasyczny lek normotymiczny (lit/walproinian) + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, risperidon, aripiprazol)	Klozapina jako monoterapia lub w skojarzeniu z klasycznym lekiem normotymicznym (lit, walproinian) Elektrowstrząsy												
Postępowanie długoterminowe	Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych	Leczenie profilaktyczne za pomocą jednego lub 2 leków normotymicznych												
Polska	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne – PTP 2012	<p>„Zalecenia odnoszą się do szczególnej sytuacji, wynikającej ze zmian w zasadach refundacji LPIIG wprowadzonych w grudniu 2011 r. Obecna wersja (datowana 31.01.2012) jest wersją poprawioną, uwzględniającą:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wprowadzenie do leczenia kolejnego leku II generacji: asenapiny. 2. Wprowadzenie do leczenia drugiego leku II generacji o przedłużonym działaniu: olanzapiny. 												

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>3. Wprowadzenie do leczenia szybko działającej olanzapiny do wstrzyknięć stosowanej w celu szybkiego opanowania pobudzenia i zaburzeń zachowania u chorych na schizofrenię lub u pacjentów z epizodem manii.</p> <p>4. Propozycje możliwości stosowania LPIIG także poza wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”</p> <p>http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf</p>
Francja	Prescrire 2012	<p>Interwencją rekomendowaną w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z ChAD jest lit. W przypadku ostrych objawów psychiatrycznych może być stosowany w skojarzeniu z neuroleptykami o udokumentowanej skuteczności, takimi jak haloperidol.</p> <p>http://english.prescrire.org/en/027644146C7B488BB55176D02FA4E41C/Download.aspx</p>
Wielka Brytania	British Association for Psychopharmacology - BAP 2009	<p>Większość pacjentów z manią wymaga krótkotrwałego leczenia w odpowiednich warunkach klinicznych. Pacjentom, którzy nie są długotrwale leczeni z powodu ChAD, w terapii ostrych epizodów manii zaleca się rozpoczęcie leczenia doustnymi lekami przeciwpsychotycznymi lub walpronianem ze względu na ich szybki efekt. U pacjentów, u których zachodzi konieczność podawania leków drogą pozajelitową bez ich pełnej zgody, stosowanie leków przeciwpsychotycznych i benzodiazepin powinno przebiegać wg zalecanych protokołów. Pacjenci z mniejszym nasileniem manii mogą być leczeni krótkoterminowo litem lub karbazepiną. W celu poprawy snu nadpobudliwych pacjentów można stosować krótkoterminowo leczenie wspomagające benzodiazepinami, takimi jak clonazepam lub lorazepam. Należy rozważyć stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych ze względu na ich korzystniejszy profil bezpieczeństwa w leczeniu krótkoterminowym, szczególnie w odniesieniu do motorycznych działań niepożądanych i ze względu na ich skuteczność w leczeniu manii. W miarę możliwości dobór leków powinien być przeprowadzony zgodnie z preferencjami pacjentów.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których epizody manii wystąpiły w trakcie długotrwałego leczenia ChAD leczenie długoterminowe obejmuje zazwyczaj lit, karbazepinę lub walpronian, chociaż można zaobserwować znaczny wzrost długoterminowego stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych.</p> <p>http://www.bap.org.uk/pdfs/Bipolar_guidelines.pdf</p>
Kanada	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders – CANMAT ISBD 2013	<p>Leczenie ostrych zespołów maniakalnych:</p> <p><u>Pierwsza linia:</u> monoterapia: lit, diwalproeks, diwalproex ER, olanzapina, risperidon, kwetiapina, kwetiapina XR, aripiprazol, ziprasidon, asenapina, paliperidon ER;</p> <p>terapia skojarzona: lit lub diwalproeks w skojarzeniu z risperidonem lub kwetiapiną lub olanzapiną lub aripiprazolem lub asenapiną;</p> <p><u>Druga linia:</u> monoterapia: karbamazepina, karbamazepina ER, ECT, haloperidol;</p> <p>terapia skojarzona: lit w skojarzeniu z diwalproeksem</p> <p><u>Trzecia linia:</u> monoterapia: chlorpromazyna, klozapina, okskarbazepina, tamoksifen, kariprazyna;</p> <p>terapia skojarzona: lit lub diwalproeks w skojarzeniu z haloperidolem, lit w skojarzeniu z karbamazepiną, tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym</p> <p>http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12025/pdf</p>
USA	Department of Veterans Affairs, Department of Defense - VA/DoD 2010	<p>U pacjentów z epizodami manii za terapię, która może przynieść korzyści uznaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lit, walproinian, karbamazepinę, aripiprazol, olanzapinę, kwetiapinę, risperidon, ziprasidon - terapię skojarzoną zawierającą lit lub walproinian oraz: aripiprazol, olanzapinę, kwetiapinę lub risperidon. <p>Natomiast należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przy terapii klozapiną lub okskarbazepiną.</p> <p>Przez ostatnie 3 dekady lit był uznawany jako złoty standard w leczeniu epizodów manii. Jednakże w ciągu ostatnich piętnastu lat liczne badania zademonstrowały skuteczność pewnych środków przeciwpadaczkowych i antypsychotycznych, stąd powinny być one rozważone jako pierwsza linia leczenia ostrych epizodów manii.</p> <p>http://www.healthquality.va.gov/bipolar/bd_306_sum.pdf</p>

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	„Stosowanie leków normotymicznych (kwas walproinowy, sole litu, karbamazepina, lamotrygina) albo leków przeciwpsychotycznych klasycznych lub II generacji (aripiprazol, kwetiapina, olanzapina).”	„Leczenie olanzapiną.”	„Leczenie pochodnymi kwasu walproinowego.”	„Wszystkie technologie są równie skuteczne.”	„Stosowanie leku normotymicznego (kw. walproinowy, sole litu lub karbamazepina) w połączeniu z lekiem przeciwpsychotycznym (aripiprazol, kwetiapina lub olanzapina) (Jarema M – red. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Via Medica, Gdańsk, 2011).”
	„Leczenie epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej odbywa się w monoterapii lub skojarzeniu następującymi lekami normotymicznymi: litem karbamazepiną, walproinianami, atypowymi neuroleptykami: olanzapiną, kwetiapiną, aripiprazolem oraz klasycznymi neuroleptykami: haloperidolem.”	„Asenapina może stanowić pożądane uzupełnienie istniejących technologii terapeutycznych.”	„Leki normotymiczne: Lit, karbamazepina, walproiniany oraz klasyczny neuroleptyk haloperidol.”	„Leki normotymiczne są skuteczne w leczeniu umiarkowanych epizodów maniakalnych w 50%. W przypadku epizodów maniakalnych o ciężkim przebiegu z reguły stosuje się lek normotymiczny i jeden z leków przeciwpsychotycznych klasycznych lub nowej generacji. Ok.90 pacjentów z ciężkim epizodem wymaga leczenia skojarzonego 2-3 lekami.”	„Standardy postępowania opracowane w książce pod redakcją konsultanta krajowego prof. Marka Jaremy (Via Medica, Gdańsk 2011 rozdział Choroby afektywne: J. Rybakowski, D. Dudek, J.Jaracz.”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[zgłoszono konflikt interesów]	„W leczeniu stanów maniackalnych stosowane są (jako monoterapia lub w skojarzeniu) leki normotymiczne I generacji: lit, walproiniany, karbamazepina, leki neuroleptyczne typowe: haloperidol oraz leki neuroleptyczne atypowe – olanzapina, kwetiapina, aripiprazol.”	„Wnioskowana technologia może stanowić cenne uzupełnienie istniejących.”	„Leki normotymiczne I generacji (lit, karbamazepina, walproiniany), haloperidol.”	Wszystkie leki podane w punkcie 5 [leki stosowane obecnie w Polsce – przyp. analityka] są skuteczne jako monoterapia u 30-50% pacjentów zwłaszcza w epizodzie maniackalnym o umiarkowanym nasileniu. U większości pacjentów z ciężkim epizodem maniackalnym wskazane jest leczenie skojarzone za pomocą 2 lub więcej z wymienionych leków.	„Wszystkie leki podane w punkcie 5 [leki stosowane obecnie w Polsce – przyp. analityka] są skuteczne jako monoterapia u 30-50% pacjentów zwłaszcza w epizodzie maniackalnym o umiarkowanym nasileniu. U większości pacjentów z ciężkim epizodem maniackalnym wskazane jest leczenie skojarzone za pomocą 2 lub więcej z wymienionych leków.”

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – pogrubieniem wyróżniono leki nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy, podkreśleniem wyróżniono leki refundowane od marca 2013

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Olanzapinum	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	29,16	40,67	40,67	Schizofrenia; ChAD	ryczałt	3,20
	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		58,32	75,58	75,58			3,20
	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.		91,80	113,70	113,70			4,48
	Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.		116,64	141,40	141,40			5,97
	Lanzapin, tabl. powl., 5 mg	30 tabl. (blis.)		53,81	67,17	63,73			6,64
	Lanzapin, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (blis.)		107,61	128,21	127,47			3,94
	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (blis.)		49,68	62,42	59,49			6,13
	Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (blis. Alu/Alu)		99,36	119,08	118,97			3,31
Olanzapine Apotex, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	47,52	60,13	59,49	3,84				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Olanzapinum	Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	95,04	114,50	114,50	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	3,20
	Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		95,04	114,50	114,50			3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.		41,04	53,26	53,26			3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.		82,08	100,77	100,77			3,20
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.		123,12	146,90	146,90			4,48
	Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.		164,16	191,77	191,77			5,97
	Olanzapine Teva, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (blis.)		47,52	60,13	59,49			3,84
	Olanzapine Teva, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		102,60	122,52	118,97			6,75
	Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.		47,52	60,13	59,49			3,84
	Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		102,60	122,52	118,97			6,75
	Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl. (blis.)		156,60	182,39	178,46			8,41
	Olanzapine Teva, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl. (blis.)		210,60	241,00	237,94			9,03
	Olanzaran, tabl. , 5 mg	28 tabl.		43,20	55,55	55,55			3,20
	Olanzaran, tabl. , 10 mg	28 tabl.		86,40	105,34	105,34			3,20
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.		43,20	55,55	55,55			3,20
	Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		86,40	105,34	105,34			3,20
	Olanzin, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)		49,57	62,30	59,49			6,01
	Olanzin, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)		99,14	118,86	118,86			3,20
	Olasyn 10 mg , tabl. , 10 mg	28 tabl.		97,20	116,79	116,79			3,20
	Olazax, tabl., 5 mg	28 tabl.		42,12	54,41	54,41			3,20
	Olazax, tabl., 10 mg	28 tabl.		84,24	103,06	103,06			3,20
	Olazax, tabl., 20 mg	28 tabl.		168,48	196,35	196,35			5,97
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.		42,12	54,41	54,41			3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		84,24	103,06	103,06			3,20
	Olazax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.		168,48	196,35	196,35			5,97
	Opinat, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.		46,66	59,22	59,22			3,20
	Opinat, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		98,77	118,46	118,46			3,20
	Olzapin, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)		50,76	63,57	59,49			7,28
	Olzapin, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)		103,68	123,66	118,97			7,89
	Olzin, tabl. , 10 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)		99,25	118,97	118,97			3,20
Olzin, tabl. , 5 mg	28 tabl. (4 blis.po 7 szt.)	46,43	58,98	58,98	3,20				
Parnassan, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blis.po 10 szt.)	44,28	57,07	57,07	3,20				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Olanzapinum	Ranofren, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	99,36	119,08	118,97	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczait	3,31
	Sanza 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		100,44	120,23	118,97			4,46
	Sanza 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		50,22	62,99	59,49			6,70
	Synza 10 mg, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		105,30	125,38	118,97			9,61
	Synza 5 mg, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		50,21	62,98	59,49			6,69
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl. (blist.Alu-OPA)		49,63	62,37	59,49			6,08
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl. (blist.Alu-OPA)		102,33	122,24	118,97			6,47
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl. (blist.)		156,60	182,39	178,46			8,41
	Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl. (blist.)		212,76	243,29	237,94			11,32
	Zalasta, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		49,63	62,37	59,49			6,08
	Zalasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		102,33	122,24	118,97			6,47
	Zapilux, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		48,60	61,28	59,49			4,99
	Zapilux, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		54,00	67,38	63,73			6,85
	Zapilux, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)		97,20	116,79	116,79			3,20
	Zapilux, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		108,00	128,62	127,47			4,35
	Zolafren, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)		56,16	69,67	63,73			9,14
	Zolafren, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (1 blist.po 30 szt.)		113,40	134,34	127,47			10,07
	Zolafren, kaps. twarde, 5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		56,16	69,67	63,73			9,14
	Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		81,00	98,59	95,60			6,19
	Zolafren, kaps. twarde, 10 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		113,40	134,34	127,47			10,07
	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.		52,35	65,25	59,49			8,96
	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		106,92	127,10	118,97			11,33
	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.		156,61	182,40	178,46			8,42
	Zolafren - Swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.		211,68	242,14	237,94			10,17
	Zolaxa, tabl. powł., 15 mg	30 tabl.		167,79	194,59	191,20			8,19
	Zolaxa, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.		223,56	255,11	254,94			6,57
	Zolaxa, tabl. powł., 5 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)		56,16	69,67	63,73			9,14
	Zolaxa, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)		113,40	134,34	127,47			10,07
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.		52,35	65,25	59,49			8,96
	Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.		106,92	127,10	118,97			11,33
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 tabl.	156,60	182,39	178,46	8,41				
Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 tabl.	211,68	242,14	237,94	10,17				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Olanzapinum	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,80	49,83	49,83	Schizofrenia; ChAD	ryczałt	3,20
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.		76,68	95,04	95,04			3,20
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	28 szt.		133,02	157,40	157,40			4,48
	Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg	28 szt.		143,12	169,47	169,47			5,97
Quetiapinum	ApoTiapina, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,16	9,00	7,41	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczałt	4,79
	ApoTiapina, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.		49,57	62,28	59,25			6,23
	ApoTiapina, tabl. powł., 200 mg	60 tabl.		99,14	118,83	118,49			3,54
	Bonogren, tabl. powł., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		48,92	61,60	59,25			5,55
	Bonogren, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		101,52	121,35	118,49			6,06
	Bonogren, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		152,28	177,77	177,74			4,83
	Etiagen, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.		46,44	58,96	58,96			3,20
	Etiagen, tabl. powł., 200 mg	60 tabl.		97,20	116,77	116,77			3,20
	Gentiapin, tabl. powł., 100 miligram	60 tabl.		51,03	63,82	59,25			7,77
	Kefrenex, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		6,67	9,54	7,41			5,33
	Kefrenex, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		145,80	170,90	170,90			4,80
	Kefrenex, tabl. powł., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		48,60	61,25	59,25			5,20
	Kefrenex, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		97,20	116,77	116,77			3,20
	Ketilept, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		9,72	12,77	7,41			8,56
	Ketilept, tabl. powł., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		46,55	59,08	59,08			3,20
	Ketilept, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		98,82	118,49	118,49			3,20
	Ketilept, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		152,17	177,65	177,65			4,80
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		45,36	57,82	57,82			3,20
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)		167,40	194,31	194,31			5,33
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		22,68	30,47	29,62			4,05
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	10 blist. po 10szt.		83,70	101,59	98,74			6,05
	Ketipinor, tabl. powł., 25 mg	10 blist. po 10szt.		21,11	28,15	24,69			6,66
	Ketipinor, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		95,04	114,48	114,48			3,20
	Ketipinor, tabl. powł., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		47,52	60,11	59,25			4,06
Ketipinor, tabl. powł., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	149,04	174,34	174,34	4,80				
Ketrel, tabl. powł., 25 mg	30 tabl. (pojem.)	8,64	11,62	7,41	7,41				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Quetiapinum	Ketrel, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (pojem.)	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	50,76	63,54	59,25	Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa	ryczajt	7,49
	Ketrel, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (pojem.)		102,60	122,49	118,49			7,20
	Kventiax 100, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		48,92	61,60	59,25			5,55
	Kventiax 200, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.		101,41	121,23	118,49			5,94
	Kventiax 25, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		6,64	9,51	7,41			5,30
	Kventiax 300, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.		152,28	177,77	177,74			4,83
	Kwetaplex, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		50,76	63,54	59,25			7,49
	Kwetaplex, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		6,65	9,52	7,41			5,31
	Kwetaplex, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		154,48	180,11	177,74			7,17
	Kwetaplex, tabl. powl., 150 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		75,95	92,87	88,87			7,20
	Kwetaplex, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		102,60	122,49	118,49			7,20
	Kwetax, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		5,62	8,43	7,41			4,22
	Kwetax, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		48,96	61,64	59,25			5,59
	Kwetax, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		101,52	121,35	118,49			6,06
	Kwetax, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		152,28	177,77	177,74			4,83
	Poetra, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (10 blist.po 6 szt.)		103,74	123,69	118,49			8,40
	Quentapil , tabl. powl., 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		39,96	50,75	44,43			9,52
	Quentapil , tabl. powl., 150 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		78,30	95,35	88,87			9,68
	Quentapil , tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)		6,66	9,53	7,41			5,32
	Quentapil , tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		100,44	120,20	118,49			4,91
	Quentapil , tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		49,68	62,40	59,25			6,35
	Quentapil , tabl. powl., 100 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)		79,92	97,07	88,87			11,40
	Quentapil , tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		150,12	175,48	175,48			4,80
	Quetiser, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		4,32	7,04	7,04			3,20
	Quetiser, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.		43,20	55,53	55,53			3,20
	Quetiser, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.		86,40	105,32	105,32			3,20
	Quetiser, tabl. powl., 300 mg	60 tabl.		129,60	153,73	153,73			4,80
	Setinin, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		49,68	62,40	59,25			6,35
Setinin, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	101,95	121,80	118,49	6,51				
Setinin, tabl. powl., 300 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	149,04	174,34	174,34	4,80				
Stadaquel, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	6,97	9,85	7,41	5,64				
Stadaquel, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	51,03	63,82	59,25	7,77				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskaźniki objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Quetiapinum	Stadaquel, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	102,06	121,92	118,49	Schizofrenia; ChAD	ryczałt	6,63
	Symquel, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		48,60	61,25	59,25			5,20
	Symquel, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		5,56	8,35	7,41			4,14
	Symquel, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		97,20	116,77	116,77			3,20
	Vorta, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (5 blist.po 6 szt.)		5,63	8,44	7,41			4,23
	Vorta, tabl. powl., 100 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		52,92	65,83	59,25			9,78
	Vorta, tabl. powl., 200 mg	60 tabl.		105,84	125,93	118,49			10,64
Aripiprazolum	Abilify, tabl. , 15 mg	28 tabl. (blist.)	178.7, Leki przeciwpsychotyczne - aripiprazol	362,53	406,38	406,38	Schizofrenia; ChAD	ryczałt	3,20

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/10/akt.pdf

Oprócz leków we wnioskowanym wskazaniu, analizy wnioskodawcy (BIA i AE) uwzględniły leki we wskazaniu schizofrenia. Zestawienie leków refundowanych we wskazaniu schizofrenia przedstawia poniższa **Tabela 10**.

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu schizofrenia, pogrubieniem wyróżniono leki nieuwzględnione w analizach wnioskodawcy

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Olanzapinum	Olasyn 5 mg , tabl. , 5 mg	28 tabl.	178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	56,70	69,86	59,49	Schizofrenia	ryczałt	13,57
	Ranofren, tabl. , 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)		99,36	119,08	118,97			3,31
	Zyprexa, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.		85,19	100,06	59,49			43,77
	Zyprexa, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.		170,39	194,37	118,97			78,60
Quetiapinum	Bonogren, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	178.3, Leki przeciwpsychotyczne - kwetiapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,53	11,50	7,41	Schizofrenia	ryczałt	7,29
	Etiagen, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		6,91	9,79	7,41			5,58
	Gentiapin, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.		9,29	12,31	7,41			8,10
	Gentiapin, tabl. powl., 300 miligram	60 tabl.		194,40	222,42	177,74			49,48
	Nantarid, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		147,96	170,58	118,49			55,29
Olanzapinum	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 210 mg	1 fiol.pr.a 0,21g (+1 fiol.roz.3 ml)	178.4, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania pozajelitowego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	583,20	646,15	646,15	Schizofrenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią stabilizację podczas leczenia olanzapiną w postaci doustnej, w przypadku nawrotu objawów psychiatrycznych w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,20
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	1 fiol.pr.a 0,3g (+1 fiol.roz.3 ml)		885,84	973,57	923,07			53,70
	ZypAdhera, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 405 mg	1 fiol.pr.a 0,405g (+1fiol.roz.3 ml)		1177,44	1290,40	1246,15			48,57
Risperidonu	Apo-Risperid, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	7,71	11,03	10,19	Schizofrenia	ryczałt	4,04
	Apo-Risperid, tabl. powl., 1 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		21,48	28,81	28,81			3,20
	Apo-Risperid, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		13,86	19,34	19,34			3,20
	Apo-Risperid, tabl. powl., 2 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		42,12	53,87	53,87			3,20
	Apo-Risperid, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		28,19	37,10	37,10			3,20
	Apo-Risperid, tabl. powl., 4 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		84,24	102,52	102,52			5,12

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Risperidonum	Apo-Risperid, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	23,13	30,56	30,56	Schizofrenia	ryczait	3,20
	Apo-Risperid, tabl. powl., 3 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		69,34	85,09	85,09			3,84
	Apo-Risperid, roztwór doustny , 1 mg/ml	100 ml (but.)		38,50	49,21	49,21			3,20
	Disaperid, tabl. powl., 3 mg	20 tabl.		27,76	35,47	30,57			8,10
	Disaperid, tabl. powl., 1 miligram	20 tabl.		7,40	10,70	10,19			3,71
	Disaperid, tabl. powl., 4 miligram	20 tabl.		38,02	47,52	40,76			9,96
	Disaperid, tabl. powl., 2 miligram	20 tabl.		16,20	21,82	20,38			4,64
	Orizon, roztwór doustny , 1 mg/ml	100 ml (but.)		32,40	42,75	42,75			3,20
	Orizon, tabl. powl., 1 mg	20 tabl.		6,48	9,73	9,73			3,20
	Orizon, tabl. powl., 1 mg	60 tabl.		16,20	23,21	23,21			3,20
	Orizon, tabl. powl., 2 mg	60 tabl.		32,40	43,56	43,56			3,20
	Orizon, tabl. powl., 3 mg	60 tabl.		48,60	63,10	63,10			3,84
	Orizon, tabl. powl., 4 mg	60 tabl.		64,80	81,91	81,91			5,12
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	30 tabl.		10,80	15,31	15,29			3,22
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	30 tabl.		21,60	28,94	28,94			3,20
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	30 tabl.		32,40	42,16	42,16			3,20
	Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	30 tabl.		43,20	55,01	55,01			3,20
	Risperidon Vipfarm, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		31,32	40,42	40,42			3,20
	Risperidon Vipfarm , tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		23,04	30,46	30,46			3,20
	Risperidon Vipfarm, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		14,85	20,38	20,38			3,20
	Risperidon Vipfarm, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		7,13	10,42	10,19			3,43
	Risperon, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		15,66	21,25	20,38			4,07
	Risperon, tabl. powl., 2 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		46,98	59,02	59,02			3,20
	Risperon, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		7,44	10,76	10,19			3,77
Risperon, tabl. powl., 1 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	22,32	29,70	29,70	3,20				
Risperon, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	24,30	31,80	30,57	4,43				
Risperon, tabl. powl., 3 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	80,30	96,70	91,71	8,83				
Risperon, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	33,05	42,26	40,76	4,70				
Risperon, tabl. powl., 4 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	108,22	127,93	122,28	10,77				

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Risperidonum	Rispolept, roztwór doustny , 1 mg/ml	30 ml	178.5, Leki przeciwpyszotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	12,31	16,91	15,29	Schizofrenia	ryczałt	4,82
	Rispolept, roztwór doustny , 1 mg/ml	100 ml		41,04	51,90	50,95			4,15
	Rispolept, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		8,26	11,62	10,19			4,63
	Rispolept, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		16,52	22,15	20,38			4,97
	Rispolept, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		24,73	32,25	30,57			4,88
	Rispolept, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		32,94	42,14	40,76			4,58
	Rispolux, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		15,01	20,56	20,38			3,38
	Rispolux, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		22,68	30,08	30,08			3,20
	Rispolux, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		27,00	35,84	35,84			3,20
	Rispolux, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		6,91	10,18	10,18			3,20
	Risset 1 mg, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		7,07	10,36	10,19			3,37
	Risset 1 mg, tabl. powl., 1 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		22,27	29,65	29,65			3,20
	Risset 2 mg, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		15,43	21,01	20,38			3,83
	Risset 2 mg, tabl. powl., 2 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		47,71	59,79	59,79			3,20
	Risset 3 mg, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		24,08	31,56	30,57			4,19
	Risset 3 mg, tabl. powl., 3 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		78,51	94,81	91,71			6,94
	Risset 4 mg, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		32,89	42,08	40,76			4,52
	Risset 4 mg, tabl. powl., 4 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)		106,98	126,62	122,28			9,46
	Ryspolit, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		7,18	10,48	10,19			3,49
	Ryspolit, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		15,43	21,01	20,38			3,83
	Ryspolit, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		24,08	31,56	30,57			4,19
	Ryspolit, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		32,89	42,08	40,76			4,52
	Ryspolit, roztwór doustny , 1 mg/ ml	30 ml (but.)		10,69	15,19	15,19			3,20
	Ryspolit, roztwór doustny , 1 mg/ ml	100 ml (but.)		36,86	47,48	47,48			3,20
	Speridan, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		6,80	10,08	10,08			3,20
	Speridan, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		14,04	19,53	19,53			3,20
	Speridan, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		20,52	27,79	27,79			3,20
	Speridan, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		25,92	34,70	34,70			3,20
	Torendo Q-Tab 1, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		6,47	9,72	9,72			3,20
	Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		13,49	19,73	19,73			3,20

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Risperidonum	Torendo Q-Tab 2, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	178.5, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania doustnego	13,85	19,32	19,32	Schizofrenia	ryczałt	3,20
	Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		26,99	37,01	37,01			3,20
	Ziperid, tabl. powl., 1 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		7,45	10,76	10,19			3,77
	Ziperid, tabl. powl., 2 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		16,20	21,82	20,38			4,64
	Ziperid, tabl. powl., 3 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		27,76	35,47	30,57			8,10
	Ziperid, tabl. powl., 4 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)		38,02	47,52	40,76			9,96
	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 50 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego (1-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)	178.6, Leki przeciwpsychotyczne - rysperydon do stosowania pozajelitowego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	577,80	640,28	640,28	Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego	ryczałt	3,20
	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 37,5 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzyknięcia domięśniowego (1-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2-calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)		433,35	483,33	483,33			3,20
	Rispolept Consta, mikrokaps. o przedłużonym uwalnianiu i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań , 25 mg	1 fiol. + 1 strzykawka + 1 urządzenie do przygotowania zawiesiny + 2 igły do wstrzykiwań domięśniowych (1 calowa do wstrzyknięcia do mięśnia naramiennego, 2 calowa do wstrzyknięcia do mięśnia pośladkowego)		288,90	326,39	322,22			Schizofrenia w przypadku nawrotu objawów psychotycznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowanego, uporczywego braku współpracy chorego

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Ziprasidonum	Zipragen, kaps. twarde, 80 mg	56 kaps. twarde	178.9, Leki przeciwpsychotyczne - zyprasydon	230,93	263,02	247,18	Schizofrenia	ryczałt	21,81
	Zypsila, kaps. twarde, 80 mg	56 kaps. (4 blist.po 14 szt.)		216,00	247,18	247,18			5,97

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/10/akt.pdf

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory wnioskodawca wybrał olanzapinę, aripiprazol oraz kwetiapinę. Proponowane komparatory są wymieniane jako technologie alternatywne wynikające z odnalezionych przez analityków Agencji wytycznych praktyki klinicznej. Również opinie ekspertów klinicznych potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych. Analitycy Agencji nie mieli możliwości przytoczenia w niniejszej AWA uzasadnienia wnioskodawcy co do wyboru komparatorów, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dokumentu zawierającego analizę problemu decyzyjnego (APD), pomimo powoływania się na ten dokument w analizie klinicznej „Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.” [AKL] Brak ten skutkuje utrudnioną weryfikacją założeń przyjętych przez autorów analizy wnioskodawcy.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy wskazali trzy przeglądy systematyczne: Scherk 2007, Perlis 2006 i Rendell 2003. Przeglądy te nie dotyczą jednak wnioskowanej technologii (asenapina w leczeniu epizodów manii w przebiegu CHAD), lecz technologii alternatywnych i z tego powodu nie zostaną przytoczone w niniejszej AWA. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo asenapiny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z dowolnym komparatorem (PubMed, Cochrane, Embase). Odnalezione przeglądy dotyczyły jednak oceny bezpieczeństwa zastosowania asenapiny w przebiegu ChAD i schizofrenii (tych dwóch wskazań łącznie). Publikacja Citrome 2009 sugeruje, że trudności dla pacjenta może sprawić zalecenie stosowania asenapiny dwa razy na dobę i konieczność unikania jedzenia lub płynów w ciągu 10 minut po podaniu. Z kolei autorzy pracy De Hert 2012 uważają, że chociaż wstępne dane wskazują potencjalnie istotne krótkotrwałe efekty metaboliczne dla, między innymi, asenapiny to dane są nadal zbyt skąpe, aby kompleksowo ocenić metaboliczne bezpieczeństwo nowo zatwierdzonych leków przeciwpsychotycznych II generacji.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Cytat z AKL wnioskodawcy:

„Analiza efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, INAHTA i in.), celem identyfikacji badań randomizowanych obejmujących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami manii w przebiegu ChAD typu I, w których ASN porównywano względem placebo, olanzapiny (OLN), aripiprazolu (ARP) lub kwetiapiny (QTP). Poszukiwano badań oceniających powyższe leki w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN), czyli litem (Li), walproinianem (VP) lub karbamazepiną (CRB). Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Z uwagi na małą liczbę badań klinicznych przeprowadzonych w populacji po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zastosowano szersze kryteria włączenia, uwzględniając wszystkich pacjentów z epizodem manii w przebiegu ChAD (bez względu na historię leczenia).”

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę w następujących źródłach informacji medycznej (zgodnie z wytycznymi Agencji):

- bazy informacji medycznej: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Central Register of Controlled Trials; The Cochrane Database of Systematic Reviews; DARE, Database of Abstract of Review of Effects);
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (DAHTA, SBU, CEDIT, AHRQ, KCE, NHS QIS, CADTH, NICE), towarzystw naukowych (PTP, American Psychiatric Association, American Psychological Association, FPA, RCP, WPA), producentów leków (Eli Lilly, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb) oraz wybranych agencji rządowych (URPRW MiPB, FDA, EMA, MHRA)
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov);

Pierwsze kompleksowe przeszukanie wnioskodawca przeprowadził w styczniu 2012 roku, a weryfikacji aktualności przeszukania dokonał we wrześniu 2012 roku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące w ramach niniejszej AWA (marzec 2013). Wyszukiwanie przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie

wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci dorośli z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I, bez względu na wcześniejsze leczenie	wszyscy pacjenci doświadczali epizodów manii w przebiegu ChAD I z szybką zmianą faz, lub część pacjentów doświadczająca epizodów depresji, lub wszyscy pacjenci doświadczali epizodów mieszanych, lub wykluczanie pacjentów z ciężkimi epizodami manii, lub populacja inna niż kaukaska ^b	Autorzy AKL wnioskodawcy, zastosowali szersze kryterium włączenia dla populacji z uwagi na brak badań klinicznych przeprowadzonych w populacji docelowej ^a . Postępowanie takie jest zasadne
Interwencja	asenapina w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN), w dawce 5 lub 10 mg dwa razy na dobę.	brak	Wniosek refundacyjny oraz ChPL nie precyzują czy asenapina ma być stosowana w monoterapii czy w terapii skojarzonej (odnalezione wytyczne kliniczne zazwyczaj dopuszczają obie opcje)
Komparatory	placebo, olanzapina, aripiprazol, kwetiapina – stosowane w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju.	brak	
Punkty końcowe	odpowiedź na leczenie, remisja choroby, ocena nasilenia objawów manii (skala YMRS, CGI-BP-S), ocena nasilenia objawów depresji (skala MADRS, HAMD-21, CGI-BP-S), ocena ogólnego przebiegu choroby (skala CGI-BP-S), działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia), ciężkie działania niepożądane (ogółem oraz z podziałem na rodzaj zdarzenia), zmiana masy ciała, wpływ terapii na objawy pozapiramidowe (skala SAS, BARS, AIMS), wpływ terapii na wyniki laboratoryjne (m.in.: glukozy, cholesterolu, TG, HDL, LDL, prolaktyny, ALT, AST), utrata z badania.	brak	
Typ badań	randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia oraz przedłużenia badań RCT, o ile uwzględniały porównanie z PLC lub z aktywnym komparatorem.	Badania opublikowane w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,	
Inne kryteria	badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub dostępne w postaci raportów z badań, badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, badania, w których przeprowadzono porównanie bezpośrednie ASN z ww. komparatorami, jak również badania umożliwiające porównanie pośrednie,	brak	

^a pacjenci dorośli z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub nietolerancja leczenia; ^b dopuszczano badania, w których nie więcej niż 50% pacjentów miało pochodzenie inne niż rasa kaukaska

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono **siedem** pierwotnych badań z randomizacją:

- **jedno** badanie dotyczące technologii wnioskowanej: APOLLO: APOLLO 12 (faza główna) i APOLLO 40 (faza rozszerzona) opisane w publikacji Szegedi 2012, porównujące asenapinę (ASN) z placebo (PLC) w terapii skojarzonej ze stabilizatorem nastroju (LN) (lit lub walproiniany);
- **sześć** badań dla komparatorów, w tym:
 - **trzy** badania dla olanzapiny (OLN): Namjoshi 2004, Tohen 2002, Tohen 2008b, porównujące OLN z PLC w terapii skojarzonej z LN (lit, walproiniany lub karbamazepina);
 - **jedno** badanie dla arypiprazolu (ARP): Vieta 2008, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ARP w porównaniu z PLC w terapii skojarzonej z LN (lit lub walproiniany);
 - **dwa** badania dla kwetiapiny (QTP): Sachs 2004, Yatham 2007, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo QTP w porównaniu z PLC w terapii skojarzonej z LN (lit lub walproiniany).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa autorzy AKL wnioskodawcy uwzględnili **dwa** badania randomizowane ARES 3b (McIntyre 2009a) i ARES 3a (McIntyre 2010a) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej w monoterapii asenapiny względem placebo oraz olanzapiny względem placebo a także kontynuacje tych badań: badanie ARES 9 (McIntyre 2009b) oraz ARES 40 (McIntyre 2010b) ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa asenapiny w porównaniu z olanzapiną.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań randomizowanych. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W **Tabeli 12** analitycy Agencji przedstawili charakterystykę badań odnoszących się do interwencji ocenianej, natomiast szczegółowa charakterystyka badań dla komparatorów znajduje się w analizach wnioskodawcy (aneks AKL str. 22-33).

Tabela 12. Charakterystyka badań dotyczących asenapiny włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Analiza główna				
Faza główna: Apollo 12 , faza rozszerzona: Apollo 40 (Szegedi 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Merck, Pfizer Inc.	Badanie: randomizowane (faza główna) oraz jego kontynuacja (faza rozszerzona) Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: tak (brak opisu metody zaślepienia) Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 3/5 Wyniki dla populacji ITT: tak (mITT) ^b Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: faza główna: 74, faza rozszerzona: 53 ^m Okres leczenia: 12 tyg. (faza główna) + 40 tyg (faza rozszerzona) Podejście do testowania hipotezy: superiority	asenapina 5 lub 10 mg dwa razy na dobę + stabilizator nastroju (lit lub walproiniany) ^a placebo + stabilizator nastroju (jw.)	Faza główna: <ul style="list-style-type: none"> •ChAD typu I; •wiek ≥18 lat; •wynik ≥20 w skali YMRS; •stan manii lub mieszany który rozpoczął się ≤3 mies. przed badaniem przesiewowym; •terapia litem lub walproinianami ≥2 tyg; •udokumentowane wystąpienie co najmniej jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastroju w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; •zaprzestanie terapii lekami przeciwpsychotycznymi w formie „depot” (na ≥1 cykli przed rozpoczęciem badania) Kryteria włączenia: Kryteria wykluczenia: Faza główna i rozszerzona: <ul style="list-style-type: none"> •choroby lub wyniki badań lekarskich o ważnym znaczeniu klinicznym; •nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych; •choroba inna niż ChAD; •zażywanie kokainy lub amfetaminy; •zakażenie HIV; •drgawki lub stosowanie leków przeciwdrgawkowych w celu zapobiegania napadom drgawek; •ryzyko stanowienia zagrożenia dla innych lub siebie; •uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających; •≥9 epizodów zaburzenia nastroju w ciągu ostatnich 12 mies. (głęboka depresja, mania, epizod mieszany lub hipomania); •hospitalizacja ≥3 tyg. z powodu obecnie trwającego epizodu manii lub epizodu mieszanego; •brak możliwości zaprzestania stosowania leków wykluczonych w protokole badania; •późna dyskineza w wywiadzie; •nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; •złotliwy zespół neuroleptyczny powstały na skutek stosowania leków przeciwpsychotycznych; •stosowanie klozapiny 12 tyg. lub inhibitorów monoaminooksydazy 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; •ryzyko niestosowania się do protokołu i zaleceń lekarza lub brak możliwości zmniejszenia wielkości dawki lorazepamu (lub jego odpowiednika) do poziomu określonego w protokole badania; alergja lub nadwrażli. na ASN; •otrzymanie asenapiny lub udział w innym badaniu oceniającym asenapinę w ciągu 30 dni przed rozp. badania; •kobiety w ciąży lub będące w wieku rozrodczym i niestosujące akceptowanych metod antykoncepcji Liczebność grup: faza główna: ASN+LN: 158, PLC+LN: 166; faza rozszerzona: ASN+LN: 41, PLC+LN: 36	Faza rozszerzona: <ul style="list-style-type: none"> •ukończenie RCT; •brak zakłóceń protokołu RCT; •powstrzymanie się od doraźnego stosowania leków z wyjątkiem leków antycholinergicznym, β-blokerów, benzodiazepin, leków antydepresyjnych dopuszczonych w protokole badania. Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS, HAM-A, ISST, CNS Vital Signs, RDQ, Q-LES-Q, SF-36 oraz profil bezpieczeństwa.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Poszerzona analiza bezpieczeństwa				
ARES 3b (McIntyre 2009a) <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough i Pfizer Inc.	Badanie: RCT Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: tak, podwójne z maskowaniem Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: tak (mITT) ^c Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 55 ^m Okres leczenia: 3 tyg Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> ^d	Asenapina 10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę Olanzapina ^e 15 mg raz na dobę w 1 dniu, następnie 5–20 mg raz na dobę Placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> •Choroba afektywna dwubiegunowa typu I z epizodami manii lub mieszanymi wg kryteriów DSM-IV; •wiek ≥18 lat; •wynik ≥20 w skali YMRS; •stan manii lub mieszany który rozpoczął się ≤3 mies. przed badaniem skринingowym; •udokumentowane wystąpienie więcej niż jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastrojów z cechami psychotycznymi lub bez nich <u>Kryteria wykluczenia:</u> •Kobiety w ciąży lub niestosujące odpowiednich metod antykoncepcji; •inne zaburzenie psychiczne; •ChAD z szybką zmianą faz w okresie 1 roku przed badaniem; •uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających wg kryteriów DSM-IV; •wykrycie środków psychoaktywnych podczas badania screeningowego; •drgawki; •zakażenie HIV; •niestabilny ogólny stan pacjenta; •nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które wg lekarza uniemożliwiają udział w badaniu; •uczestnictwo w innym badaniu klinicznym asenapiny; •otrzymanie badanego leku 30 dni przed rozpoczęciem badania; •leczenie klopazpiną przez ostatnie 12 tyg.; •nadwrażliwość na olanzapinę lub asenapinę; •złośliwy zespół neuroleptyczny Liczebność grup: ASN: 194, OLN: 190 ^e , PLC: 104	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS oraz profil bezpieczeństwa
ARES 3a (McIntyre 2010a) <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (obecnie Merck), Pfizer Inc.	Badanie: RCT Opis metody randomizacji: brak Zaślepienie: tak, podwójne z maskowaniem Opis utraty chorych z badania: tak Skala Jadad: 4/5 Wyniki dla populacji ITT: tak (mITT) ^c Klasyfikacja AOTM: IIA Wieloośrodkowe,	Asenapina 10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę Olanzapina ^e 15 md raz na dobę w 1 dniu, następnie 5–20 mg raz na dobę Placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> •Choroba afektywna dwubiegunowa typu I z epizodami manii lub mieszanymi wg kryteriów DSM-IV; •wiek ≥18 lat; •wynik ≥20 w skali YMRS; •stan manii lub mieszany który rozpoczął się ≤3 mies. przed badaniem przesiewowym; •udokumentowane wystąpienie co najmniej jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastrojów z cechami psychotycznymi lub bez nich <u>Kryteria wykluczenia:</u> •Kobiety w ciąży lub niestosujące odpowiednich metod antykoncepcji; •inna choroba psychiczna; •ChAD z szybką zmianą faz; •uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających wg kryteriów DSM-IV; •wykrycie środków psychoaktywnych podczas badania skринingowego; •drgawki; •zakażenie HIV;	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS oraz profil bezpieczeństwa

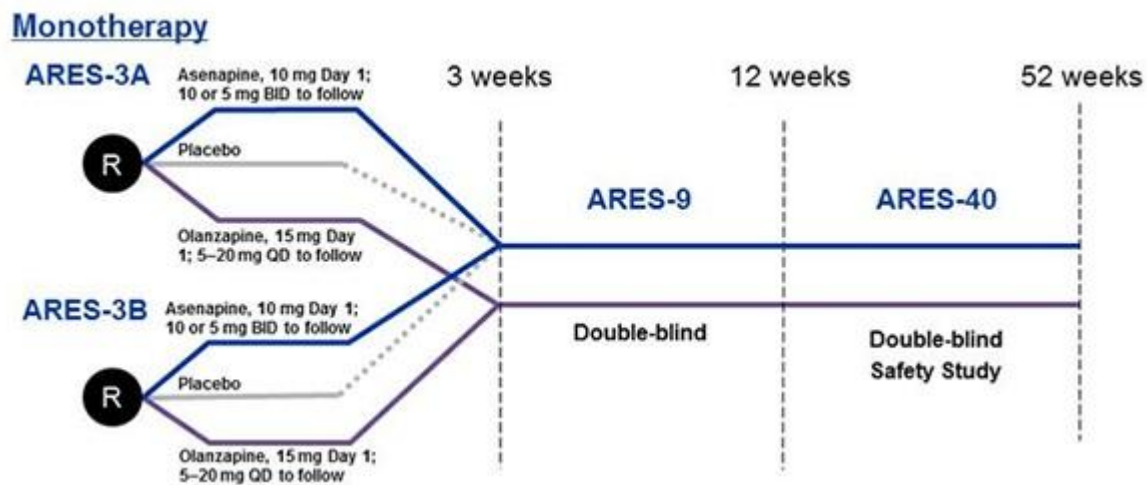
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	liczba ośrodków: 61 ^m Okres leczenia: 3 tyg. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> ^d		<ul style="list-style-type: none"> występowanie poważnych schorzeń lub niestabilny ogólny stan pacjenta; nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które wg lekarza uniemożliwiają udział w badaniu; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym asenapiny; otrzymanie ocenianego leku ≤ 30 dni przed rozpoczęciem badania; leczenie klozapiną przez ostatnie 12 tyg.; nadwrażliwość na olanzapinę lub asenapinę; złośliwy zespół neuroleptyczny Liczebność grup: ASN: 185, PLC: 98, OLN: 205 ^e	
ARES 9 (McIntyre 2009b) <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough i Pfizer Inc.	Badanie: faza przedłużona RCT ⁱ McIntyre 2009a i McIntyre 2010a Zaślepienie: podwójne z maskowaniem Opis utraty chorych z badania: tak Wyniki dla populacji ITT: tak (mITT) ^h Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Brak danych Okres leczenia: 9 tyg ^g Podejście do testowania hipotezy: <i>non-inferiority</i>	Asenapina Pacjenci otrzymujący placebo: 10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę. Pacjenci otrzymujący asenapinę: kontynuacja 5 lub 10 mg dwa razy na dobę. Olanzapina 5–20 mg raz na dobę	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Ukończenie badania ARES 3a lub ARES 3bⁿ brak poważnych zakłóceń protokołu tych badań, pozostałe kryteria jak w badaniach ARES 3a i ARES 3b Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> Inna choroba psychiczna; ChAD z szybką zmianą faz; uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających; ryzyko stanowienia zagrożenia dla innych lub siebie, prawdopodobieństwo nieukończenia badania; pozostałe kryteria jak w badaniach ARES 3a i ARES 3b Liczebność grup: ASN: 181, OLN: 229, PLC/ASN: 205 ^f	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS, PANSS, SF-36 oraz profil bezpieczeństwa
ARES 40 (McIntyre 2010b) <u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough (obecnie Merck & Co., Inc.), Pfizer Inc.	Badanie: faza przedłużona badań McIntyre 2009a, McIntyre 2010a ^{ij} Zaślepienie: podwójne z maskowaniem ^k Opis utraty chorych z badania: tak Wyniki dla populacji ITT: tak	Asenapina 5 lub 10 mg dwa razy na dobę Olanzapina 5–20 mg raz na dobę	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Ukończenie badania McIntyre 2009a lub McIntyre 2010a oraz przedłużenia McIntyre2009b; brak poważnych zakłóceń protokołu tych badań, pozostałe kryteria jak w badaniach McIntyre 2009a i 2010a Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> jak w badaniach ARES 3a i ARES 3b; Liczebność grup: ASN: 79, OLN: 107, PLC/ASN: 32 ^f	Profil bezpieczeństwa oraz długoterminowa skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	(mITT) ^h Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 76 ^m Okres leczenia: 40 tyg. ⁱ Podejście do testowania hipotezy: Ocena bezpieczeństwa			

^a zakaz stosowania obu leków naraz lub zmiany leku w trakcie trwania badania, brak danych na temat dawek; ^b mITT (*modified intention-to-treat*) - zmodyfikowana intencja leczenia, obejmująca w przypadku oceny skuteczności pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępny był co najmniej jeden pomiar wyniku YMRS (poza pomiarem na początku badania); ^c Analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku; ^d Przewagi względem PLC; ^e Olanzapina nie była porównywana bezpośrednio z asenapiną, tylko z placebo jako pozytywna kontrola; ^f Pacjenci otrzymujący w badaniu randomizowanym placebo, a w fazie przedłużonej asenapinę, ramię uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa; ^g po 3 tyg. w badaniu głównym; ^h Analiza skuteczności w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane, leczeni w fazie przedłużonej i u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; ⁱ Brak ponownej randomizacji w fazie przedłużonej; ^j Populację badania stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie McIntyre 2009b; ^k Rozbieżność między informacjami zawartymi w publikacji McIntyre 2009b i McIntyre 2010b, w pierwszej napisano, że zaślepienie zostało złamane po 12 tyg. leczenia; ^l po 3 tyg. w badaniu głównym i 9 tyg. kontynuacji; ^m dane odczytane z publikacji źródłowej przez analityków Agencji; ⁿ pacjenci przyjmujący placebo w badaniach ARES 3a i ARES 3b byli włączani do ARES 9, nie jest znany odsetek tych pacjentów spełniających kryteria włączenia do ARES 9 gdyż odślepienie następowało po 12 tygodniach (3 tyg. w ARES 3 + 9 tyg. w ARES 9)



Rysunek 1 – Schemat metodyki badania APOLLO (<http://www.sycrest.co.uk/274/Clinical-Trials>)



Rysunek 2 – Schemat metodyki badania ARES (<http://www.sycrest.co.uk/274/Clinical-Trials>)

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie
	Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012)
Odpowiedź na leczenie	Spadek wyniku w skali YMRS \geq 50% w stosunku do wyniku na początku badania.
Remisja choroby	Wynik \leq 12 pkt. w skali YMRS w chwili zakończenia badania.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skale oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej / schizofrenii		
Young Mania Rating Scale (YMRS)	Skala oceny nasilenia objawów manii. Składa się z formularza wypełnianego przez pacjenta (APD; Aneks), dotyczącego jego stanu w ostatnich 48 godzinach przed badaniem, oraz obserwacji lekarza. Celem jest ocena ciężkości danego przypadku przy uwzględnieniu każdego z 11 aspektów. Drażliwość, mowa, treść myśli oraz zachowania destrukcyjne lub agresywne są oceniane w skali 8-punktowej (0-8 punktów), natomiast podniesiony nastrój, zwiększona aktywność ruchowa i energia, pobudzenie seksualne, sen, zaburzenia językowe i myślowe, wygląd oraz zdrowy rozsądek są oceniane w skali 4-punktowej (0-4 punktów). Zakres skali wynosi 0-60 punktów, a wysokość oceny jest proporcjonalna do ciężkości epizodu manii. Poprawę oznacza wynik malejący. http://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/Young-Mania-Rating-Scale-Measure-with-background.pdf	
Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (CGI-BP)	Modyfikacja skali CGI do oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej. Składa się z 3 części: CGI-BP-S (Severity of Illness) – dotkliwość choroby, CGI-BP-CPP (Change from Preciding Phase) – zmiana w stosunku do poprzedniej fazy choroby, CGI-BP-CWP (Change from Worst Phase of Illness) – zmiana w stosunku do najgorszej fazy choroby. W każdej z trzech części można wyróżnić 3 domeny: manię, depresję oraz ogólny przebieg ChAD. Poprawę oznacza wynik malejący [Spearing 1997].	
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	Skala oceny nasilenia objawów schizofrenii. Jest ona podzielona na 3 składowe, uwzględniające: ocenę nasilenia objawów pozytywnych (urojenia, dezorganizacja myślenia koncepcyjnego, omamy, podniecenie, wielkościowość, podejrzliwość); ocenę nasilenia objawów negatywnych (stępienie afektywne, wycofanie emocjonalne, zubożenie kontaktu, bierno-apatyczne wycofanie społeczne, trudności w myśleniu abstrakcyjnym, brak spontaniczności i płynności konwersacji, stereotypowe myślenie); ocenę nasilenia ogólnych objawów psychopatologicznych (troska o zdrowie, lęk, poczucie winy, napięcie, manieryzmy i pozy, depresyjność, spowolnienie ruchowe, brak współpracy, niezwykle treści myślenia, dezorganizacja, zubożenie uwagi, brak zdolności osądu i wglądu (w sytuację), zaburzenie woli, osłabienie kontroli impulsów, zaabsorbowanie wewnętrzne, aktywne unikanie kontaktów społecznych). Każdy z objawów ocenia się w skali od 1 (brak objawów) do 7 punktów (ekstremalne nasilenie). Wynik w skali PANSS może przyjmować wartości od 30 do 210 punktów. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby. Zmiana o co najmniej 20% w tej skali uznawana jest za klinicznie istotną poprawę. http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/13/2/261.long	
Skale oceniające objawy pozapiramidowe		
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	Skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych. Poprawę oznacza wynik malejący. http://www.atlantapsychiatry.com/forms/AIMS.pdf	
Barnes Akathisia Scale (BARS)	Skala oceny nasilenia akatyzi. Poprawę oznacza wynik malejący. https://www.outcometracker.org/library/BAS.pdf	
Simpson Angus-Scale (SAS)	Skala oceny stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących neuroleptyki. Poprawę oznacza wynik	

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
	malejący. http://www.glaje.com/Scales/Simpson_Angus_scale.pdf	
Skale oceny jakości życia		
The Short Form (36) Health Survey (SF-36)	Kwestionariusz oceny jakości życia. Poprawę oznacza wynik rosnący. http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml	
Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)	Skala oceny satysfakcji z życia. Poprawę oznacza wynik rosnący. https://www.outcometracker.org/library/Q-LES-Q-SF.pdf	
Skale służące do oceny stopnia nasilenia depresji / skłonności samobójczych		
Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-21)	Skala oceny nasilenia objawów depresji. Poprawę oznacza wynik malejący. http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/HAMD.pdf	
Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	Skala oceny nasilenia objawów depresji. Uwzględnia 10 kategorii: smutek obserwowany przez badającego, skargi na smutek, poczucie napięcia wewnętrznego, skrócenie snu, zmniejszenie apetytu, trudności w koncentracji uwagi, zmęczenie, męczliwość, niemożność przeżywania uczuć, pesymistyczne myśli, myśli samobójcze. Może być stosowana do ponownej oceny chorego w dowolnym czasie. Każda cecha w zależności od nasilenia przyjmuje wartość od 0 (bez zaburzeń depresyjnych) do 6 punktów (bardzo ciężka depresja). Poprawę oznacza wynik malejący. http://www.psy-world.com/madrs.htm	
International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale for Suicidal Thinking (ISST)	Skala oceny nasilenia skłonności samobójczych. Poprawę oznacza wynik malejący [Ayer 2008].	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badanie Apollo 12 otrzymało 3 pkt natomiast badania ARES 3a i ARES 3b otrzymały 4 pkt w skali Jadad. Badania ARES 3a i 3b różniły się jedynie zestawem zastosowanych testów poznawczych, pozostałe aspekty badania były identyczne. Brak jest badań porównujących bezpośrednio skuteczność asenapiny (ASN) w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym z aktywnym komparatorem w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (LN). Dostępne jest jedynie badanie porównujące ASN w skojarzeniu z LN z placebo w skojarzeniu z LN (badanie Apollo 12 i Apollo 40) oraz dysponuje się wynikami badań dotyczących poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania ASN w monoterapii w porównaniu z placebo (PLC) (badania ARES 3a i ARES 3b) oraz porównania asenapiny w monoterapii z jednym z aktywnych komparatorów (olanzapiną, OLN) dla długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania asenapiny (badania ARES 9 i ARES 40). Autorzy AKL wnioskodawcy, chcąc porównać ASN w skojarzeniu z LN z aktywnym komparatorem, olanzapiną (OLN), aripiprazolem (ARP) i kwetiapiną (QTP), założyli konieczność wnioskowania pośredniego poprzez wspólny komparator PLC. Jednak ze względu na różnice w okresach raportowania wyników oraz brak homogeniczności populacji we włączonych badaniach nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną wszystkich ocenianych interwencji i wnioskowanie zostało przeprowadzone poprzez zestawienie wyników z poszczególnych badań dla poszczególnych porównań leków z placebo.

Wiarygodność wewnętrzna:

Alokacja pacjentów do grup polegała na randomizacji, dla badań APOLLO 12 i APOLLO 40 oraz ARES 3a i ARES 3b nie podano opisu metody randomizacji. Badania były podwójnie zaślepienie, dla badań APOLLO 12 i APOLLO 40 nie podano opisu metody zaślepienia, natomiast dla badań ARES 3a i ARES 3b było to zaślepienie z maskowaniem. Hipoteza badawcza dla wszystkich badań włączonych do analizy głównej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa, z wyjątkiem badania ARES 9 i ARES 40 (wykazanie *non-inferiority* nad olanzapiną oraz oceną bezpieczeństwa), to wykazanie przewagi nad placebo (*superiority*). Wszystkie badania (Apollo 12, Apollo 40, ARES 3a, ARES 3b, ARES 9 i ARES 40) przeprowadzono w schemacie grup równoległych, zastosowano analizę mITT (badania Apollo 12 i Apollo 40 oraz ARES 3a i ARES 3b: do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden pomiar wyniku w skali YMRS, włączając pomiar podstawowy przeprowadzony na początku trwania badania; badanie ARES 9: analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane, leczeni w fazie przedłużonej i u których dokonano przynajmniej jednej oceny

YRMS; badanie ARES 40: analiza skuteczności dotyczyła pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane i przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w fazie przedłużonej oraz u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS; we wszystkich badaniach do analizy bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku). Dla każdego z badań podano odsetek pacjentów utraconych z badania z uwzględnieniem przyczyn tej utraty. Zwraca uwagę duży odsetek pacjentów utraconych z badania, dotyczy to zarówno w grupy badanej jak i kontrolnej. Autorzy AKL sugerują, że sytuacja ta wynika prawdopodobnie ze specyfiki schorzenia.

Wiarygodność zewnętrzna

Wśród badań włączonych do przeglądu brak jest badań przeprowadzonych w polskiej populacji. Populacje badań nie powinny istotnie odbiegać od populacji polskiej.

Dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami w ChPL. Warto jednak zwrócić uwagę, że ani ChPL ani wnioski refundacyjny nie precyzują czy asenapina może być stosowana w monoterapii czy w terapii skojarzonej. Wytyczne praktyki klinicznej natomiast dopuszczają obie formy stosowania asenapiny: zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym. Badania kliniczne dotyczą zarówno terapii stosowanej w skojarzeniu jak i monoterapii asenapiną.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy (cytaty z AKL wnioskodawcy):

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących ASN względem OLN, ARP i QTP w terapii złożonej, a co za tym idzie, konieczność wnioskowania pośredniego.
2. Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną wszystkich ocenianych interwencji ze względu na występujące różnice w okresach raportowania wyników oraz z uwagi na brak homogeniczności populacji we włączonych badaniach. We wszystkich ww. przypadkach wnioskowanie zostało przeprowadzone poprzez zestawienie wyników z poszczególnych badań dla poszczególnych leków.
3. Brak szczegółowych informacji nt. długości okresu stosowania przez pacjentów leku normotymicznego przed rozpoczęciem udziału w badaniu.
4. W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria raportowania działań [powinno być „zdarzeń” – przyp. analityka Agencji] niepożądanych (np. AEs, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, AEs które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów i inne), co utrudniało znacznie porównanie poszczególnych terapii między sobą.
5. W większości badań nie podano danych na temat metody randomizacji oraz sposobu ukrycia kodu alokacji; w wielu pracach nie opisano także metody zaślepienia.
6. Wysoki odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu, w większości prac przewyższający 30%, wynikający prawdopodobnie ze specyfiki schorzenia.
7. W kilku przypadkach istniała konieczność przeliczenia wartości podanych w doniesieniach naukowych, celem uzyskania jednolitych danych ułatwiających wnioskowanie (np. zamiana SE na SD). Nie można wykluczyć różnic pomiędzy wartościami wyliczonymi na potrzeby analizy a wartościami prawdziwymi (tzn. takimi, które by uzyskano opierając analizę o wyniki pozbawione przybliżeń).”

Inne ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dokumentu zawierającego analizę problemu decyzyjnego (APD), pomimo powoływania się na ten dokument w analizie klinicznej. Brak ten skutkowało utrudnieniem weryfikacji założeń przyjętych przez autorów analizy wnioskodawcy (m. in. uzasadnienia wyboru komparatorów).
2. W badaniu APOLLO 12 brak jest danych dla odsetka pacjentów przyjmujących lek normotymiczny w zależności od długości okresu stosowania normotymiku przed włączeniem do badania.
3. W badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, ARES 3a i ARES 3b, – nie wszystkie wyniki raportowane w badaniu ARES 3b potwierdziły się w ARES 3a.
4. W badaniach ARES 3a i ARES 3b ASN i OLN porównywano z PLC a nie między sobą. Autorzy badań ARES podkreślają, aby do porównania ASN vs OLN podchodzić z ostrożnością gdyż badania zostały zaprojektowane w celu wykazania wyższości (*superiority*) ASN nad PLC a OLN została włączona do badania jako pozytywna kontrola; porównanie ASN vs OLN było w fazach przedłużonych 9 tyg. (ARES 9) i 40 tyg. (ARES 40), lecz w badaniach tych pacjenci, którzy brali PLC i przeszli na ASN byli poddani jedynie ocenie bezpieczeństwa.

5. W badaniu ARES 9 porównywano ASN z OLN w celu wykazania *non-inferiority* ASN względem OLN, różnice na korzyść stosowania asenapiny należy więc traktować z ostrożnością, gdyż badanie to nie wykazywało wyższości (*superiority*) ASN nad OLN lecz to, że ASN nie jest gorsza (*non-inferiority*) od OLN.

6. Brak możliwości wykluczenia pacjentów biorących PLC w badaniach ARES 3a i ARES 3b, a którzy chcieli brać udział w ARES 9, odślepianie badania ARES nastąpiło dopiero po 12 tygodniach (3 tyg. w ARES 3a lub ARES 3b i 9 tyg. w ARES 9), nie wiadomo jednak jaki odsetek pacjentów spełniał kryteria włączenia do badania ARES 9.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili jakościową syntezę wyników dla interwencji wnioskowanej. Brak możliwości przeprowadzenia ilościowej syntezy wyników (metaanalizy) wynikał z ograniczonej ilości badań (jedno). Przeprowadzono natomiast, tam gdzie było to możliwe, metaanalizę w przypadku badań dla komparatorów. W AKL wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Różnice w okresach raportowania wyników oraz z uwagi na brak homogeniczności populacji we włączonych badaniach skutkowało brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną wszystkich ocenianych interwencji i wnioskowanie zostało przeprowadzone poprzez zestawienie wyników z poszczególnych badań dla poszczególnych leków.

Autorzy AKL wnioskodawcy w rozdziale 10.2. podają wyniki badań ARES 3a, ARES 3b, ARES 9 i ARES 40 dla porównań asenapiny ASN z olanzapiną OLN. OLN była dodana do badania ARES w celu weryfikacji czułości testu, nie porównywano ASN z OLN w ARES 3a i ARES 3b. Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji w AKL wnioskodawcy czy autorzy AKL sami przeprowadzili obliczenia dla porównania ASN względem OLN zarówno dla badań ARES 3a i 3b jak i faz rozszerzonych opisanych w badaniach ARES 9 i ARES 40.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabele 15 oraz **16** przedstawiają zestawienie wyników skuteczności dla interwencji wnioskowanej: asenapiny (ASN) w skojarzeniu z lekami normotymicznymi (LN) w porównaniu do placebo (PLC) w skojarzeniu z LN oraz dla komparatorów: olanzapiny (OLN), arypiprazolu (ARP) i kwetiapiny (QTP) w skojarzeniu z LN w porównaniu do PLC + LN. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki porównania skuteczności poszczególnych interwencji względem placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN)– zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana				Komparatory													
	Badania Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN				Badania Tohen 2002, Tohen 2008b porównanie OLN+LN vs PLC+LN				Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN				Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN					
	Okres obs. (tyg.)	LN	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Okres obs. (tyg.)	LN	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Okres obs. (tyg.)	LN	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Okres obs. (tyg.)	LN	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)		
Wpływ na objawy manii																		
Odpowiedź na leczenie	3	Li, VP	1,41 [0,87; 2,27]	NS	6 ^b	Li, VP	2,59 [1,63;4,13]	5 [3; 9]	6	Li, VP	1,79 [1,17; 2,75]	7 [5; 27]	3 ^d	Li, VP	1,74 [1,15; 2,62]	8 [5; 28]		
	12		1,75 [1,11; 2,74]	8 [5; 38]									6 ^e				1,93 [1,07; 3,48]	7 [4; 59]
	52		0,58 [0,20; 1,72]	NS									6 ^c				CRB	0,90 [0,42;1,93]
Remisja choroby	3	Li, VP	1,85 [1,12; 3,05]	9 [5; 43]	6 ^b	Li, VP	1,91 [1,16;3,17]	7 [5; 39]	6	Li, VP	1,88 [1,22; 2,90]	7 [4; 21]	3 ^d	Li, VP	1,90 [1,25; 2,90]	7 [4; 19]		
	12		1,77 [1,12; 2,81]	8 [5; 38]									6 ^e				1,60 [0,90; 2,86]	NS
	52		0,52 [0,18; 1,51]	NS									6 ^c				CRB	0,84 [0,41;1,76]
Pogorszenie manii ^a	12	Li, VP	0,77 [0,35; 1,68]	NS	bd				bd				bd					
	52		1,11 [0,27; 4,50]	NS														
Wpływ na objawy depresji																		
Depresja (AE)	12	Li, VP	2,18 [0,73; 6,51]	NS	6 ^b	Li, VP	1,04 [0,57;1,87]	NS	bd				3 ^f	Li, VP	10,46 [0,56; 198,98]	NS		
	52		2,36 [0,43; 13,00]	NS	6 ^c	CRB	0,51 [0,04;5,77]	NS					6 ^e		0,48 [0,09; 2,66]	NS		

^a raportowane w ramach analizy działań niepożądanych; ^b dane z publikacji Tohen 2002; ^c dane z publikacji Tohen 2008b; ^d dane z publikacji Sachs 2004 i Yatham 2007 (metaanaliza); ^e dane z publikacji Yatham 2007; ^f dane z publikacji Sachs 2004;

ASN – asenapina, LN – lek normotymiczny, Li – lit, VP – walproinian, CRB – karbamazepina, OLN – olanzapina, ARP – arypiprazol, QTP – kwetiapina, PLC - placebo

Według badania APOLLO 12 stosowanie interwencji wnioskowanej, tj. asenapiny (ASN) w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (LN) - litem (Li) lub walproinianem (VP) u pacjentów z objawami epizodów manii i mieszanych w przebiegu ChAD pomimo wcześniejszego leczenia normotymikami przez co najmniej 2 tygodnie, wiąże się ze statystycznie istotną większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii w porównaniu do stosowania placebo (PLC) w skojarzeniu z LN (różnica nie osiągnęła istotności statystycznej po 3 tyg. terapii). Ponadto większą szansę przejścia w fazę remisji choroby odnotowano zarówno po 3 jak i po 12 tygodniach terapii. W fazie rozszerzonej badania APOLLO 12, tj. w badaniu APOLLO 40, nie odnotowano utrzymywania się tych różnic dla 52 tyg. okresu terapii (OR<1, różnica nieistotna statystycznie). W badaniach APOLLO 12 i APOLLO 40 dla porównania ASN+LN vs PLC+LN nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia pogorszenia manii ani w częstości wystąpienia depresji raportowanej jako zdarzenie niepożądane (AE).

W badaniach dotyczących interwencji alternatywnych, tj. olanzapiny (OLN) - Tohen 2002 i Tohen 2008b, arypiprazolu (ARP) - Vieta 2008, kwetiapiny (QTP) - Sachs 2004 i Yatham 2007, stosowanych w skojarzeniu z LN, podobnie jak w przypadku badania APOLLO 12 dotyczącego asenapiny, wykazano przewagę interwencji alternatywnych nad placebo (oba w skojarzeniu z Li lub VP) dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie i remisja choroby. Stosowanie OLN, ARP lub QTP w skojarzeniu z Li lub VP w porównaniu do stosowania placebo w skojarzeniu z Li lub VP wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą odpowiedzi na leczenie po 6 tyg. terapii (w przypadku QTP także po 3 tyg.), a także remisji choroby - OLN, ARP po 6 tyg. terapii, QTP tylko po 3 tyg. terapii (różnica po 6 tyg. nie osiągnęła istotności statystycznej).

Tabela 16. Wyniki porównania skuteczności poszczególnych interwencji względem placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN) – zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana			Komparatory									
	Badania Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN			Badania Tohen 2002, Tohen 2008b i Namjoshi 2004 porównanie OLN+LN vs PLC+LN			Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN			Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN			
	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI] ^a	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI] ^a	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI]	
Wpływ na objawy manii													
Zmiana w YMRS	2		-2,50 [-4,44; -0,56]^b	6 ^f	Li, VP	WMD = -3,83 [-5,32; -2,33]							
	3	Li, VP	-2,40 [-4,62; -0,18]^c	3 ^e		0,44 [-2,14; 3,02]	6	Li, VP	-2,60 [-4,24; -0,96]	3 ^h	Li, VP	WMD = -3,01 [-5,44; -0,59]	
	12		-2,96 [-5,49; -0,43]	6 ^e	CRB	-0,24 [-3,23; 2,75]				6 ⁱ		-2,80 [-6,80; 1,20]	
	52		2,46 [-3,47; 8,38]										
Zmiana w CGI-BP-S: mania	3	Li, VP	-0,33 [-0,59; -0,07]	6 ^g	Li, VP	-0,32 [-0,62; -0,02]	6	Li, VP	-0,30 [-0,56; -0,04]	bd			
	12		-0,50 [-0,82; -0,18]	6 ^e	CRB	0,02 [-0,42; 0,46]							
	52		0,23 [-0,52; 0,99]										
Zmiana w CGI-BP-S: ogólny przebieg ChAD	3	Li, VP	-0,30 [-0,55; -0,05]	6 ^g	Li, VP	-0,31 [-0,60; -0,02]	6	Li, VP	-0,30 [-0,56; -0,04]	3 ^h		WMD = -0,42 [-0,68; -0,15]	
	12		-0,35 [-0,66; -0,05]	6 ^e	CRB	0,06 [-0,38; 0,50]				6 ⁱ	Li, VP	-0,30 [-0,93; 0,33]	
	52		0,20 [-0,54; 0,94]										
Wpływ na objawy depresji													
Zmiana w CGI-BP-S: depresja	3	Li, VP	-0,11 [-0,34; 0,11]	6 ^g	Li, VP	-0,62 [-0,94; -0,30]	6	Li, VP	-0,10 [-0,31; 0,11]	bd			
	12		0,02 [-0,25; 0,28]	6 ^e	CRB	-0,04 [-0,37; 0,29]							
	52		-0,03 [-0,65; 0,59]										
Zmiana w MADRS	3	Li, VP	-0,62 [-2,19; 0,96]	3 ^e	CRB	-0,22 [-2,88; 2,44]	6	Li, VP	-1,20 [-2,73; 0,33]	3 ^h		WMD = -0,72 [-2,15; 0,70]	
	12		0,04 [-1,85; 1,93]							6 ⁱ	Li, VP	-1,00 [-3,00; 1,00] ^d	
	52		0,53 [-3,56; 4,63]										
Zmiana w ISST	3	Li, VP	0,16 [-0,27; 0,58]	bd			bd			bd			
	12		0,35 [-0,09; 0,80]										
	52		0,27 [-0,81; 1,34]										
Wpływ na jakość życia													
Zmiana w Q-LES-Q	general activities, OC	3	Li, VP	1,40 [-3,46; 6,26]	bd			bd			bd		
		12		0,72 [-7,08; 8,52]									
		52		-2,76 [-14,0; 8,50]									
	satisfaction with medicine, OC	3	Li, VP	-0,03 [-0,37; 0,31]	bd			bd			bd		
		12		-0,03 [-0,53; 0,47]									
		52		-0,36 [-1,16; 0,44]									
	overall life satisfaction, OC	3	Li, VP	0,16 [-0,19; 0,50]	bd			bd			bd		
		12		0,23 [-0,22; 0,67]									
		52		0,00 [-0,78; 0,78]									
^a komponent	3	Li, VP	5,22 [1,55; 8,88]	bd			bd			bd			

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana			Komparatory								
	Badania Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN			Badania Tohen 2002, Tohen 2008b i Namjoshi 2004 porównanie OLN+LN vs PLC+LN			Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN			Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN		
	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI] ^a	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI] ^a	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	MD [95% CI]
psychiczny, OC	12		4,04 [-1,82; 9,90]									
	52		1,31 [-5,40; 8,02]									
komponent fizyczny, OC	3	Li, VP	-2,52 [-4,91; -0,13]									
	12				bd		bd				bd	
	52			0,61 [-4,00; 5,22]								

^a Różnica obliczona przez autorów badania, chyba że zaznaczono inaczej; ^b Obliczenia własne. Autorów AKL wnioskodawcy; ^c W tabeli zamieszczono obliczenia własne autorów AKL wnioskodawcy na podstawie średnich zmian w poszczególnych ramionach. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji (Tabela 3, str. 51) MD wyniosło -2,03 [-4,19; 0,13]; jednocześnie autorzy deklarują istotność statystyczną różnicy i p = 0,0257. Podane wyniki dla MD (górną granicą CI) uznano za błąd edytorski i przeprowadzono obliczenia własne; ^d wartość MD pochodzi z publikacji; ^e dane z publikacji Tohen 2008b, ^f dane z publikacji Namjoshi 2004 i Tohen 2002 (metaanaliza); ^g dane z publikacji Tohen 2002; ^h dane z publikacji Sachs 2004 i Yatham 2007 (metaanaliza); ⁱ dane z publikacji Yatham 2007; ASN – asenapina, LN – lek normotymiczny, Li – lit, VP – walproinian, CRB – karbamazepina, OLN – olanzapina, ARP – arypiprazol, QTP – kwetiapina, PLC - placebo

Wyniki badania APOLLO 12 wskazują na poprawę kontroli objawów manii manifestującą się istotnie statystycznie większym spadkiem wyniku w skali YMRS po 2, 3 oraz 12 tygodniach badania oraz w skali CGI-BP-S w 2 domenach – mania oraz ogólny przebieg ChAD po 3 i 12 tygodniach w grupie pacjentów z objawami epizodów manii i mieszanych w przebiegu ChAD pomimo wcześniejszego leczenia normotymikami przez co najmniej 2 tygodnie, poddanej terapii interwencją wnioskowaną ASN + LN w porównaniu z grupą PLC + LN. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną dla punktów końcowych związanych z objawami depresji raportowanymi w skali CGI-BP-S, MADRS oraz ISST. Z kolei wyniki długoterminowej obserwacji (52 tyg.) w fazie rozszerzonej badania (APOLLO 40) nie wykazywały różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych związanych ze objawami manii i depresji.

W badaniu APOLLO nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją wnioskowaną ASN + LN i grupą kontrolną PLC + LN we wpływie na jakość życia określaną przy pomocy średniej zmiany wyniku w skali Q-LES-Q dla żadnego z okresów stosowania terapii (3, 12 i 52 tyg.). W przypadku jakości życia określanej za pomocą zmiany w w skali SF-36 jedynie dla 3-tygodniowego okresu terapii zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupą ASN + LN a grupą PLC + LN: poprawę wyniku w komponencie psychicznym i pogorszenie w komponencie fizycznym (brak różnic w 12. i 52. tygodniu leczenia). Dane dotyczące oceny jakości życia dostępne były wyłącznie dla porównania ASN + LN vs PLC + LN.

W badaniach dotyczących interwencji alternatywnych, tj. olanzapiny (OLN) - Tohen 2002 i Tohen 2008b, arypiprazolu (ARP) - Vieta 2008, kwetiapiny (QTP) - Sachs 2004 i Yatham 2007, stosowanych w skojarzeniu z LN, podobnie jak w przypadku badania APOLLO 12 dotyczącego asenapiny, wykazano przewagę interwencji alternatywnych nad placebo (oba w skojarzeniu z Li lub VP): większy spadek średniego wyniku w skali YMRS i CGI-BP-S w domenach mania oraz ogólny przebieg ChAD (po 6 tyg. dla OLN lub ARP, po 3 tyg. dla QTP). Ponadto wykazano przewagę OLN nad placebo (oba w skojarzeniu z Li lub VP): większy spadek rezultatu w skali CGI-BP-S w domenie depresja po 6 tyg. terapii. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmian wyniku w skali CGI-BP-S w domenie depresja (dla stosowania przez 6 tyg. ARP) oraz w skali MADRS (stosowanie przez 6 tyg. ARP lub przez 3 i 6 tyg. QTP) w porównaniu z grupą referencyjną.

Dodatkowe informacje

Stosowanie asenapiny w skojarzeniu z normotymikami

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili również wyniki analiz *post hoc* w warstwach w zależności od rodzaju leku normotymicznego dla badania APOLLO dotyczącego oceny ASN względem PLC w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących lit a grupą chorych przyjmujących walproinianę w odniesieniu do średniego wyniku w skali YMRS (oceniającej nasilenie objawów manii) obserwowanego zarówno na początku badania, jak i po 3, 12 i 52 tygodniach stosowania terapii skojarzonej z ASN. Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do średniego wyniku w skali MADRS (oceniającej nasilenie objawów depresji). Wykazano natomiast możliwość istnienia zależności pomiędzy długością stosowania normotymików przed włączeniem do badania a późniejszymi efektami zdrowotnymi uzyskiwanymi w terapii skojarzonej z ASN. Uzyskany efekt terapeutyczny, mierzony za pomocą skali YMRS, był większy u pacjentów przyjmujących leki stabilizujące nastrój przez okres powyżej 4 tygodni w porównaniu ze stosowaniem leczenia przez okres 2–4 tygodni przed rozpoczęciem terapii skojarzonej (brak danych odnośnie odsetka pacjentów biorących LN powyżej 4 tyg. przed rozpoczęciem badania APOLLO).

Cipriani 2011

Metaanaliza badań RCT dotyczących stosowania leków przeciwmaniakalnych (wśród nich interwencja stosowana i alternatywne oceniane w niniejszej AWA) u dorosłych pacjentów w ostrych epizodach manii w przebiegu ChAD I wykazała, że po 3 tygodniach terapii OLN i risperidon charakteryzują się najlepszą skutecznością, ocenianą za pomocą zmiany w skali YMRS (nasilenie objawów manii) i odpowiedzi na leczenie, oraz największą akceptowalnością, mierzoną za pomocą odsetka pacjentów przerywających udział w badaniu z jakiegokolwiek przyczyny. ASN została oceniona jako terapia o mniejszej efektywności. Autorzy nie raportowali danych na temat potencjalnej heterogeniczności występującej pomiędzy włączonymi badaniami (68 badań) oraz nie uwzględnili istotnych klinicznie parametrów oceny efektywności klinicznej (wpływ na objawy metaboliczne czy objawy pozapiramidowe), zastępując je surogatem, czyli odsetkiem osób utraconych z badania, który uzależniony jest nie tylko od rzeczywistych efektów zdrowotnych, ale również od kryteriów zdefiniowanych w protokole badania, które mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi badaniami.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sycrest [ChPL Sycrest]

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, występujące u $\geq 1/10$ pacjentów podczas leczenia asenapiną to: senność, niepokój i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Reakcje niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów) to: zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonia, akatyzja, dyskineza, parkinsonizm, sedacja, zawroty głowy, zaburzenie smaku, hipostezja w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni, zmęczenie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę

Analiza bezpieczeństwa dotyczyła stosowania asenapiny w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (badania APOLLO 12 i APOLLO 40) oraz stosowania asenapiny w monoterapii (badania ARES 3a, ARES 3b, ARES 9 i ARES 40)

Utrata z badania

Tabele 17 oraz **18** przedstawiają zestawienie wyników dotyczących utraty z badania pacjentów stosujących poszczególne interwencje (wnioskowaną ASN oraz komparatory OLN, ARP, QTP) w porównaniu do placebo, w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN), oraz wyników dotyczących stosowania asenapiny lub olanzapiny w monoterapii w porównaniu do placebo.

Tabela 17. Utrata z badania pacjentów stosujących poszczególne interwencje w porównaniu do placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN)

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana						Komparatory																		
	Badania Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN						Badania Tohen 2002, Tohen 2008b i Namjoshi 2004 porównanie OLN+LN vs PLC+LN					Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN					Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN								
	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	
			ASN	PLC					OLN	PLC					ARP	PLC					QTP	PLC			
Utrata z badania ogółem	12	Li, VP	62	67	0,79 [0,50; 1,24]	NS	6 ^a	Li, VP	29	30	0,98 [0,69; 1,39]	NS	6	Li, VP	21	15	1,51 [0,86; 2,64]	NS	3 ^d	Li, VP	38	51	0,60 [0,34; 1,07]	NS	
	52	Li, VP	54	58	0,83 [0,34; 2,04]	NS	6 ^b	CRB	26	30	0,81 [0,36; 1,82]	NS		6 ^e	Li, VP	33	39	0,77 [0,44; 1,35]	NS						
Utrata z powodu	braku skuteczności	12	Li, VP	8	16	0,46 [0,23; 0,93]	13 [7; 104]	6 ^c	Li, VP	3	12	0,23 [0,09; 0,58]	11 [7; 37]	6	Li, VP	5	5	1,04 [0,38; 2,83]	NS	3 ^d	Li, VP	8	14	0,51 [0,20; 1,33]	NS
		52	Li, VP	7	3	2,76 [0,27; 27,82]	NS	6 ^b	CRB	3	3	1,04 [0,14; 7,61]	NS		6 ^e	Li, VP	3	2	1,50 [0,25; 9,16]	NS					
	AEs	12	Li, VP	16	11	1,45 [0,77; 2,76]	NS	6 ^c	Li, VP	11	2	6,92 [1,61; 29,77]	10 [7; 22]	6	Li, VP	6	5	1,77 [0,74; 4,24]	NS	3 ^d	Li, VP	5	6	0,91 [0,27; 3,09]	NS
		52	Li, VP	24	8	3,55 [0,89; 14,11]	6 [3; 907]	6 ^b	CRB	9	8	1,04 [0,28; 3,79]	NS		6 ^e	Li, VP	2	6	0,32 [0,06; 1,61]	NS					
zgony	12	Li, VP	0	0	ND	ND	6 ^b	CRB	0	0	ND	ND	6	Li, VP	0	0	ND	ND	3 ^d	Li, VP	0	0	ND	ND	
	52	Li, VP	2	0	2,70 [0,11; 68,47]	NS													6 ^e	Li, VP	0	1	0,32 [0,01; 7,97]	NS	

^a dane z publikacji Tohen 2002 i Namjoshi 2004 (metaanaliza); ^b dane z publikacji Tohen 2008b; ^c dane z publikacji Tohen 2002; ^d dane z publikacji Sachs 2004; ^e dane z publikacji Yatham 2007;

ASN – asenapina, LN – lek normotymiczny, Li – lit, VP – walproinian, CRB – karbamazepina, OLN – olanzapina, ARP – aripiprazol, QTP – kwetiapina, PLC - placebo

Analiza wyników badania APOLLO wskazuje porównywalny odsetek pacjentów z objawami epizodów manii i mieszanych w przebiegu ChAD pomimo wcześniejszego leczenia normotymikami przez co najmniej 2 tygodnie, utraconych z badania ogółem po 12 i 52 tygodniach terapii interwencją wnioskowaną ASN + LN w porównaniu do PLC + LN, natomiast szczegółowa analiza przyczyn utraty z badania wykazała, że w ramieniu ASN + LN w porównaniu do ramienia PLC + LN odsetek pacjentów utraconych z powodu braku skuteczności terapii po 12 tygodniach terapii był istotnie statystycznie niższy, takiej różnicy nie zaobserwowano po 52 tygodniach terapii. Z kolei po 52 tygodniach terapii asenapiną zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w 12-tygodniowym okresie obserwacji różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Odnotowano jeden zgon w grupie ASN + LN po 52 tygodniach terapii.

W badaniach dotyczących interwencji alternatywnych, tj. olanzapiny (OLN) - Tohen 2002 i Tohen 2008b, aripiprazolu (ARP) - Vieta 2008, kwetiapiny (QTP) - Sachs 2004 i Yatham 2007, stosowanych w skojarzeniu z LN, podobnie jak w przypadku badania APOLLO dotyczącego asenapiny również nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem PLC + LN w odsetku pacjentów utraconych z badania ogółem, z tym że badania te miały krótszy okres obserwacji, tj. 6 tygodni. W badaniu APOLLO odsetek utraconych pacjentów był większy niż w badaniach dla komparatorów, co może wynikać z dłuższego okresu obserwacji w badaniu APOLLO. Analiza przyczyn utraty pacjentów w badaniach dotyczących interwencji alternatywnych wykazała statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów utraconych z powodu braku skuteczności terapii oraz znamienne statystycznie wyższy odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla stosowania olanzapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem zamiast placebo, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla stosowania

arypiprazolu i kwetiapiny w skojarzeniu z LN w porównaniu z placebo w skojarzeniu z LN. W badaniach dla komparatorów nie raportowano zgonów w grupach badanych, odnotowano natomiast jeden zgon w grupie referencyjnej.

Tabela 18. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa - utrata z badania dla stosowania asenapiny w monoterapii w porównaniu do placebo i olanzapiny

Punkt końcowy	Porównanie ASN vs PLC						Porównanie ASN vs OLN ^a					
	Badanie	Okres obs. (tyg.)	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Badanie	Okres obs. (tyg.)	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]
			ASN	PLC					ASN	OLN		
Utrata z badania ogółem	ARES 3a	3	35	40	0,81 [0,57; 1,15]	NS	ARES 3a ^a	3	35	21	2,03 [1,47; 2,80]	7 [4; 12]
	ARES 3b ^a											
	ARES 9						12	38	36	1,08 [0,72; 1,62]	NS	
	ARES 40						52	34	36	0,91 [0,49; 1,66]	NS	
Utrata z powodu AEs	ARES 3a	3	10	5	1,88 [0,94; 3,78]	NS	ARES 3a ^a	3	10	4	2,73 [1,47; 5,06]	16 [10; 41]
	ARES 3b ^a											
	ARES 9						12	13	10	1,44 [0,78; 2,66]	NS	
	ARES 40						52	9	8	1,06 [0,38; 2,98]	NS	
Samobójstwa	ARES 3a	3	1	0	1,60 [0,06; 39,68]	NS	ARES 3a ^a	3	1	<1	1,11 [0,07; 17,85]	NS
Zgony	bd						ARES 9	12	1	0	3,81 [0,15; 94,19]	NS
	bd						ARES 40	52	0	1	0,45 [0,02; 11,11]	NS

^a protokół badań ARES 3a i ARES 3b zakładał porównanie ASN z PLC oraz OLN z PLC, nie porównywano natomiast ASN z OLN, wyniki w tej tabeli są prawdopodobnie obliczeniami własnymi autorów AKL wnioskodawcy, brak jest jednak informacji o tym w AKL wnioskodawcy – przyp. analityka Agencji

Metaanaliza wyników badań ARES 3a i ARES 3b wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ASN a PLC w utracie pacjentów z badania dla 3-tygodniowego okresu obserwacji. Odnotowano jedno samobójstwo w grupie badanej (NS).

Protokół badań ARES 3a i ARES 3b zakładał porównanie monoterapii ASN z PLC oraz monoterapii OLN z PLC, nie porównywano natomiast interwencji aktywnych (ASN i OLN) między sobą (olanzapina została włączona jedynie jako pozytywna kontrola). Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili wyniki dla porównania ASN vs OLN, bazując prawdopodobnie na obliczeniach własnych (nie doprecyzowano tego w AKL). Metaanaliza wyników uzyskanych w ten sposób wykazała, że po 3 tygodniach leczenia odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu AEs był istotnie statystycznie większy w ramieniu ASN w porównaniu z ramieniem OLN, niemniej jednak zależność ta nie utrzymywała się podczas kontynuacji terapii przez kolejnych 9 i 40 tygodni (odpowiednio badania ARES 9 i ARES 40). Odnotowano jeden zgon w grupie przyjmującej asenapinę - po 12 tygodniach obserwacji oraz jeden zgon w grupie przyjmującej olanzapinę - po 52 tygodniach obserwacji.

Zdarzenia niepożądane - stosowanie asenapiny w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym

Tabela 19. Wyniki porównania dla bezpieczeństwa stosowania poszczególnych interwencji względem placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN)– zmienne dychotomiczne

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana						Komparatory																	
	Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN						Badania Tohen 2002, Tohen 2008b porównanie OLN+LN vs PLC+LN					Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN					Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN							
	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH [95% CI]
		ASN	PLC					OLN	PLC					ARP	PLC					QTP	PLC			
Objawy pozapiramidowe																								
ogółem	12	Li, VP	9	12	0,77 [0,38; 1,55]	NS	bd					6	Li, VP	28	14	2,43 [1,38; 4,28]	7 [4; 16]	6 ^e	Li, VP	18	28	0,56 [0,29; 1,07]	NS	
	52		22	17	1,41 [0,45; 4,43]	NS																		
Akatyzyja	12	Li, VP	3	5	0,57 [0,19; 1,74]	NS	bd					6	Li, VP	19	5	4,01 [1,76; 9,15]	7 [5; 14]	3 ^f	Li, VP	6	7	0,78 [0,24; 2,56]	NS	
	52		5	3	1,79 [0,16; 20,66]	NS														6 ^e	2	3	0,64 [0,10; 3,92]	NS
Akineza	12	Li, VP	0	0	ND	ND	bd					bd					bd							
	52		2	0	2,70 [0,11; 68,47]	NS																		
Drżenie mięśniowe (tremor)	12	Li, VP	4	5	0,81 [0,29; 2,23]	NS	6 ^c	Li, VP	23	13	2,01 [1,08; 3,75]	9 [5; 53]	6	Li, VP	9	6	1,53 [0,66; 3,51]	NS	3 ^f	Li, VP	9	5	1,85 [0,58; 5,89]	NS
	52		7	8	0,87 [0,16; 4,60]	NS	6 ^d	CRB	3	2	2,11 [0,19; 23,89]	NS									6 ^e	7	10	0,66 [0,24; 1,80]
Dyskinezy	12	Li, VP	1	0	3,17 [0,13; 78,43]	NS	bd					6	Li, VP	<1	1	0,51 [0,03; 8,25]	NS	bd						
	52		7	0	6,64 [0,33; 132,97]	NS																		
Dystonia	12	Li, VP	2	1	3,19 [0,33; 31,03]	NS	bd					bd					bd							
	52		2	0	2,70 [0,11; 68,47]	NS																		
Nadaktywność psychomotorycz na	12	Li, VP	0	1	0,35 [0,01; 8,61]	NS	bd					bd					bd							
	52		5	0	4,62 [0,21; 99,48]	NS																		
parkinsonizm	12	Li, VP	1	1	2,12 [0,19; 23,56]	NS	bd					bd					bd							
	52		2	6	0,43 [0,04; 4,89]	NS																		

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana						Komparatory																	
	Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN						Badania Tohen 2002, Tohen 2008b porównanie OLN+LN vs PLC+LN						Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN						Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN					
	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH	Okres obs. (tyg.)	LN	Odsetek pacj. (%)		OR _{95%CI}	NNT /NNH
		ASN	PLC	[95% CI]				OLN	PLC	[95% CI]				ARP	PLC	[95% CI]				QTP	PLC	[95% CI]		
Syndrom pозapiramidowy	12		0	0	ND	ND	bd						6	Li, VP	5	1	6,42 [0,83;49,95]	25 [14;104]	bd					
	52	Li, VP	2	0	2,70 [0,11; 8,47]	NS																		
Objawy metaboliczne																								
Wzrost masy ciała	12	Li, VP	5	1	8,80 [1,09;71,19]	22 [12;118]	6 ^c	Li, VP	26	7	4,75 [2,18; 0,32]	5 [3; 8]	bd						6 ^e	Li, VP	10	4	2,87 [0,88; 9,31]	NS
	52		5	0	4,62 [0,21;99,48]	NS	6 ^d	CRB	2	5	0,33 [0,03; 3,30]	NS												
Wzrost masy ciała ≥7%	12	Li, VP	20	5	4,26 [1,96; 9,27]	7 [4;14]	6 ^d	CRB	25	3	9,28 [2,00; 43,01]	4 [3; 11]	6	Li, VP	3	4	0,71 [0,22; 2,29]	NS	3 ^f	Li, VP	4	1	4,60 [0,50;41,99]	NS
	52		37	19	2,39 [0,84; 6,77]	NS													6 ^e		21	7	3,59 [1,46; 8,83]	7 [4;20]
Zespół metaboliczny ^a	12	Li, VP	14	16	0,83 [0,45; 1,53]	NS	bd						bd						bd					
	52		17	22	0,72 [0,23; 2,23]	NS																		
Pozostałe działania niepożądane - AEs																								
ogółem	12	Li, VP	73	69	1,26 [0,78; 2,04]	NS	6 ^d	CRB	64	53	1,54 [0,74; 3,22]	NS	6	Li, VP	62	54	1,40 [0,91; 2,15]	NS	bd					
	52		78	69	1,56 [0,56; 4,36]	NS																		
Ogółem (TR ^b)	12	Li, VP	50	37	1,68 [1,08; 2,61]	7 [4;51]	bd						bd						bd					
	52		51	36	1,86 [0,74; 4,64]	NS																		
Pozostałe ciężkie działania niepożądane – SAEs																								
Ogółem	12	Li, VP	13	14	0,91 [0,48; 1,70]	NS	6 ^d	CRB	3	2	2,11 [0,19;23,89]	NS	6	Li, VP	3	2	1,38 [0,36; 5,30]	NS	6 ^e	Li, VP	2	7	0,26 [0,05; 1,30]	NS
	52		22	11	2,25 [0,63; 8,06]	NS																		
Ogółem (TR ^b)	12	Li, VP	5	3	1,72 [0,55; 5,37]	NS	bd						bd						bd					
	52		12	3	4,86 [0,54; 43,73]	NS																		

^a liczba osób spełniających kryteria *National Cholesterol Education Program Criteria for Metabolic Syndrome*; ^b TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*); ^c dane z publikacji Tohen 2002; ^d dane z publikacji Tohen 2008b; ^e dane z publikacji Yatham 2007; ^f dane z publikacji Sachs 2004; ASN – asenapina, LN – lek normotymiczny, Li – lit, VP – walproinian, CRB – karbamazepina, OLN – olanzapina, ARP – aripiprazol, QTP – kwetiapina, PLC – placebo

Według badania APOLLO po 12 i 52 tyg. stosowania ASN w skojarzeniu z LN w porównaniu z PLC + LN u pacjentów z objawami epizodów manii i mieszanych w przebiegu ChAD pomimo wcześniejszego leczenia normotymikami przez co najmniej 2 tygodnie, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów raportujących wystąpienie objawów pozapiramidowych ogółem, jak również w podziale na poszczególne typy zdarzeń. Raportowano natomiast statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów u których po 12 tyg. wystąpił wzrost masy ciała, wzrost masy ciała o co najmniej 7%, jakiegokolwiek działania niepożądane uznane za powiązane z terapią (po 52 tygodniach różnice NS). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ciężkich działań niepożądanych, w tym również tych uznanych za związane z przyjmowaną terapią.

W badaniach dotyczących porównania z placebo interwencji alternatywnych, tj. olanzapiny (OLN) - Tohen 2002 i Tohen 2008b, aripiprazolu (ARP) - Vieta 2008, kwetiapiny (QTP) - Sachs 2004 i Yatham 2007, stosowanych w skojarzeniu z LN, wyniki dotyczące objawów pozapiramidowych różniły się w zależności od interwencji. W badaniach dotyczących kwetiapiny w grupie stosującej QTP w porównaniu do grupy PLC (oba w skojarzeniu z Li lub VP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wystąpienia objawów pozapiramidowych po 3 i 6 tyg. terapii. W badaniach dotyczących olanzapiny w grupie stosującej OLN w skojarzeniu z Li lub VP, w porównaniu do grupy PLC + LN, odnotowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których po 6 tyg. terapii doszło do wystąpienia drżenia mięśniowego – jedyne raportowane w badaniach objawy pozapiramidowe (różnica nieistotna statystycznie dla skojarzenia OLN z CRB). W badaniu dotyczącym aripiprazolu w grupie stosującej ARP w porównaniu do grupy PLC (oba w skojarzeniu z Li lub VP) odnotowano istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których po 6 tyg. terapii wystąpiły objawy pozapiramidowe ogółem lub akatyzya, nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w częstości występowania drżenia mięśniowego lub dyskinezy. Poza tym odnotowano po 6 tygodniach stosowania OLN w skojarzeniu z Li lub VP istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów raportujących wzrost masy ciała (zależności takiej nie zaobserwowano w skojarzeniu OLN z CRB) oraz wzrost masy ciała o co najmniej 7%, podobnie jak w przypadku stosowania QTP w skojarzeniu z lekiem normotymicznym, wykazano natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ARP + LN a PLC+ LN po 6 tyg. terapii. Wykazano również brak różnic istotnych statystycznie w zakresie wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu OLN lub ARP, nie odnotowano wzrostu częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dla zastosowania któregokolwiek z komparatorów w porównaniu do PLC.

Tabela 20. Wyniki porównania dla bezpieczeństwa stosowania poszczególnych interwencji względem placebo w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (LN)– zmienne ciągłe

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana			Komparatory								
	Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN			Badania Tohen 2002, Tohen 2008b porównanie OLN+LN vs PLC+LN			Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN			Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN		
	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}
Objawy pozapiramidowe (EPS)												
Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]	12	Li,	ND ^a	Bd			6	Li,	0,18	bd		
	52	VP	0,20 [-0,06; 0,46]									
Akatyzya: zmiana w BARS [pkt.]	12	Li,	0,10 [-0,05; 0,25]	Bd			6	Li,	0,19 [0,02; 0,36]	3 ^e	Li,	-0,40
	52	VP	0,00 [-0,20; 0,20]							3 ^f		
							6 ^f		0,00			
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	12	Li,	0,60 [-0,02; 1,22]	bd			6	Li,	0,66 [0,16; 1,16]	3 ^e	Li,	-0,70
	52	VP	0,90 [-0,69; 2,49]							3 ^f		
							6 ^f		-0,10			
Objawy metaboliczne												

Punkt końcowy	Interwencja wnioskowana			Komparatory								
	Apollo 12, Apollo 40 (Szegedi 2012) porównanie ASN+LN vs PLC+LN			Badania Tohen 2002, Tohen 2008b porównanie OLN+LN vs PLC+LN			Badanie Vieta 2008 porównanie ARP+LN vs PLC+LN			Badania Sachs 2004 i Yatham 2007 porównanie QTP+LN vs PLC+LN		
	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}	Okres obs. (tyg.)	LN	MD _{95%CI}
Zmiana masy ciała [kg]	12	Li, VP	1,60 [0,85; 2,35]	6 ^c	Li, VP	2,85 [2,24; 3,46]	6	Li, VP	0,32 [-0,37; 1,01]	3 ^e	Li, VP	1,24 [0,42; 2,06]
	52		1,80 [-0,34; 3,94]	6 ^d	CRB	2,60 [1,56; 3,64]				6 ^f		1,50
Zmiana poziomu cholesterolu [mg/dl]	12	Li,	-2,90 [-10,38; 4,58]	6 ^d	CRB	0,19 [-0,16; 0,54]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	-1,40 [-20,21; 17,41]									
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	12	Li,	2,80 [-1,30; 6,90]	6 ^d	CRB	-0,12 [-0,44; 0,20]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	2,00 [-11,76; 15,76]									
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	12	Li,	-1,10 [-3,25; 1,05]	6 ^d	CRB	0,01 [-0,07; 0,09]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	-1,60 [-5,91; 2,71]									
Zmiana poziomu TG [mg/dl] ^a	12	Li,	-37,20 [-58,76; -15,64]	6 ^d	CRB	0,49 [0,05; 0,93]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	-21,60 [-71,15; 27,95]									
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl]	12	Li,	9,20 [2,22; 16,18]	6 ^d	CRB	0,10 [-0,31; 0,51] ^b	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	15,40 [5,95; 24,85]									
Poziom prolaktyny												
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]	12	Li,	-2,53 [-7,59; 2,53]	6 ^d	CRB	13,92 [-2,70; 30,54] ^c	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	52	VP	5,34 [-2,15; 12,83]									

^a Zmiana w każdej z grup wyniosła 0,00; ^b w [mmol/l]; ^c w [µg/]; ^c dane z publikacji Tohen 2002; ^d dane z publikacji Tohen 2008b; ^e dane z publikacji Sachs 2004; ^f dane z publikacji Yatham 2007; ASN – asenapina, LN – lek normotymiczny, Li – lit, VP – walproinian, CRB – karbamazepina, OLN – olanzapina, ARP – arypiprazol, QTP – kwetiapina, PLC - placebo

Według badania APOLLO po 12 i 52 tygodniach średnie zmiany wyników w skalach AIMS, BARS oraz SAS (ocena dyskinez, nasilenia akatyzi oraz nasilenia objawów pozapiramidowych EPS) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami (ASN + LN vs PLC + LN), natomiast odnotowano istotnie statystycznie większy średni wzrost masy ciała po 12 tygodniach, istotnie statystycznie niższy poziom trójglicerydów (TG) (różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej podczas dalszej obserwacji), raportowano po 12 i 52 tyg. leczenia istotnie statystycznie większy wzrost poziomu glukozy na czczo natomiast nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w zakresie wpływu ocenianych interwencji na poziom cholesterolu w żadnym z analizowanych okresów interwencji. Poza tym w żadnym z analizowanych okresów interwencji (12 i 52 tyg.) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie zmiany poziomu prolaktyny.

W badaniach dotyczących interwencji alternatywnych, tj. olanzapiny (OLN) - Tohen 2002 i Tohen 2008b, arypiprazolu (ARP) - Vieta 2008, kwetiapiny (QTP) - Sachs 2004 i Yatham 2007, stosowanych w skojarzeniu z LN w porównaniu z placebo, dla arypiprazolu w skojarzeniu z LN raportowano istotny statystycznie wzrost nasilenia EPS mierzonych w skali BARS oraz SAS po 6 tygodniach obserwacji, natomiast brak jest danych dla QTP na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie średniej zmiany wyniku w skalach BARS oraz SAS dotyczących odpowiednio nasilenia akatyzi oraz nasilenia objawów pozapiramidowych. Odnotowano ponadto istotnie statystycznie większy średni wzrost masy ciała po 6 tygodniach terapii olanzapiną w skojarzeniu z LN w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie wzrost poziomu trójglicerydów na czczo dla stosowania olanzapiny z karbamazepiną natomiast nie odnotowano różnic w zakresie wpływu ocenianych interwencji na poziom cholesterolu i poziom glukozy na czczo, a średnia zmiana poziomu prolaktyny nie różniła się pomiędzy porównywanymi grupami.

Stosowanie asenapiny w monoterapii

Tabela 21. Wyniki porównania dla bezpieczeństwa stosowania asenapiny w porównaniu z olanzapiną w monoterapii – badanie ARES

Punkt końcowy	ASN vs PLC	ASN vs OLN		
	3 tyg.	3 tyg. ^a	12 tyg. ^b	52 tyg. ^c
Objawy pozapiramidowe ogółem	↑	NS	NS	bd
Parkinsonizm	bd	NS	↑	NS
Akatzja	NS	NS	NS	NS
Nasilenie objawów pozapiramidowych	↑	NS	bd	NS
Wzrost masy ciała	↑	NS	↓	↓
Wzrost masy ciała ≥7%	↑	↓	↓	↓
Spadek masy ciała ≥7%	bd	NS	↑	bd
Przejście do wyższej kategorii BMI	↑	↓	↓	bd
Wzrost poziomu glukozy	↑	NS	↑	NS
Zwiększenie apetytu	NS	NS	bd	bd
Zwiększenie obwodu talii	NS	↓	↓	↓
Wzrost poziomu cholesterolu / TG	NS	↓	↓	bd
Wzrost poziomu HDL	bd	NS	↑	bd
Wzrost poziomu LDL	bd	NS	↓	bd
Wzrost poziomu prolaktyny	↑	NS	↓	↓
Ciężkie działania niepożądane	NS	NS	NS	NS
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem	NS	NS	NS	NS
Działania niepożądane	↑	NS	NS	NS
Działania niepożądane związane z leczeniem	↑	↑	NS	NS
Uspokojenie polekowe	↑	NS	NS	NS
Senność	↑	NS	NS	bd

↑ – istotny statystycznie wzrost szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

↓ – istotny statystycznie spadek szansy wystąpienia danego punktu końcowego dla porównania interwencji aktywnej z PLC.

^a protokół badań ARES 3a i ARES 3b zakładał porównanie ASN z PLC oraz OLN z PLC, nie porównywano natomiast ASN z OLN (wyniki prawdopodobnie na podstawie obliczeń własnych autorów AKL wnioskodawcy); ^b badanie zaprojektowane w celu wykazania *non-inferiority* ASN względem OLN, ^c wyłącznie ocena bezpieczeństwa

Wyniki badań ARES (3a, 3b, 9 i 40), uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa, wykazały, że asenapina stosowana w monoterapii w porównaniu z placebo po 3 tyg. terapii powoduje istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów doświadczających: objawów pozapiramidowych ogółem, nasilenia objawów pozapiramidowych, wzrostu masy ciała, wzrostu masy ciała o ≥7%, przejścia do wyższej kategorii BMI, wzrostu poziomu glukozy, wzrostu poziomu prolaktyny, działań niepożądanych ogółem, jak również powiązanych z leczeniem, uspokojenia polekowego i senności.

Protokół badań ARES 3a i ARES 3b zakładał porównanie ASN z PLC oraz OLN z PLC, nie porównywano natomiast interwencji aktywnych (ASN i OLN) między sobą (olanzapina została włączona jedynie jako pozytywna kontrola). Autorzy AKL wnioskodawcy podają wyniki dla porównania ASN vs OLN bazując prawdopodobnie na obliczeniach własnych. Według autorów AKL wnioskodawcy porównanie monoterapii ASN względem OLN wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść ASN w odniesieniu do odsetka pacjentów ze wzrostem masy ciała o ≥ 7% zarówno po 3 tyg. jak i po 12 czy 52 tyg. Ponadto stosowanie ASN w porównaniu z OLN przyczynia się do istotnie statystycznie mniejszego przyrostu obwodu talii (po 3, 12 i 52 tyg.), poziomu cholesterolu (po 3 i 12 tyg.) oraz poziomu trójglicerydów (po 3 i 12 tyg.).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

FDA 2011

Komunikat bezpieczeństwa z dnia 1 września 2011 r. dotyczący stosowania asenapiny. FDA ostrzega w nim o możliwości wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych związanych z terapią asenapiną. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270243.htm>

Raport IV – VI 2011 r.: informacje o potencjalnym ryzyku wystąpienia pęcherzy, owrzodzeń i nadżerek w obrębie jamy ustnej podczas terapii asenapiną. Trwa weryfikacja tych doniesień. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm270938.htm>

MHRA 2009

Podejrzanie zwiększonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) podczas terapii lekami neuroleptycznymi. Brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających lub wykluczających te doniesienia (działania niepożądane podczas terapii lekami przeciwpsychotycznymi należą do czynników ryzyka ŻChZZ: wzrost masy ciała, uspokojenie polekowe). Podano zalecenia dla lekarzy przepisujących ww. leki, (zwracanie uwagi na pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia ŻChZZ oraz u których dane czynniki pojawiają się w toku leczenia). <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087938>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

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

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

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

Skuteczność kliniczna

W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) zaobserwowano:

- **większą szansę** wystąpienia **odpowiedzi** na leczenie po 12 tyg. ($OR_{95\%CI} = 1,75 [1,11; 2,74]$);
- **większą szansę** przejścia w fazę **remisji** choroby po 3 i 12 tyg. (odpowiednio: $OR_{95\%CI} = 1,85 [1,12; 3,05]$; $OR_{95\%CI} = 1,77 [1,12; 2,81]$);
- **poprawę** kontroli objawów **manii**:
 - w skali oceniającej nasilenie objawów manii (YMRS) po 2, 3 i 12 tyg. (odpowiednio $MD_{95\%CI} = -2,50 [-4,44; -0,56]$; $MD_{95\%CI} = -2,40 [-4,62; -0,18]$; $MD_{95\%CI} = -2,96 [-5,49; -0,43]$),
 - w skali oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej (CGI-BP) po 3 i 12 tyg. terapii - w domenie mania (odpowiednio: $MD_{95\%CI} = -0,33 [-0,59; -0,07]$; $MD_{95\%CI} = -0,50 [-0,82; -0,18]$) jak również w domenie ogólny przebieg ChAD (odpowiednio: $MD_{95\%CI} = -0,30 [-0,55; -0,05]$; $MD_{95\%CI} = -0,35 [-0,66; -0,05]$),
- **większą poprawę** wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (SF-36) w komponentcie psychicznym ($MD_{95\%CI} = 5,22 [1,55; 8,88]$) i **pogorszenie** w komponentcie fizycznym ($MD_{95\%CI} = -2,52 [-4,91; -0,13]$) po 3 tyg., natomiast **brak różnic** po 12 tyg.;
- **brak istotnych statystycznie różnic**: w częstości wystąpień **pogorszenia manii** i **depresji** po 12 tyg. terapii, w kontroli objawów depresji raportowanych w skali oceny nasilenia objawów ChAD (CGI-BP-S), depresji (MADRS) oraz skłonności samobójczych (ISST), w zakresie średniej zmiany wyniku w skali oceny satysfakcji z życia (Q-LES-Q) po 3 i 12 tyg.

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

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa obejmuje wyniki badań dla stosowania ASN w terapii złożonej oraz monoterapii. W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) zanotowano statystycznie istotną **większą częstość** występowania:

- **zdarzeń niepożądanych** uznanych za **powiązane** z przyjmowaną terapią (50% vs 37%, $OR_{95\%CI} = 1,68$ [1,08; 2,61]),
- **wzrostu masy ciała** (5% vs 1%, $OR_{95\%CI} = 8,80$ [1,09; 71,19]), w tym **wzrostu masy ciała $\geq 7\%$** (20% vs 5%, $OR_{95\%CI} = 4,26$ [1,96; 9,27]), jak również **większy średni wzrost masy ciała** ($MD_{95\%CI} = 1,60$ [0,85; 2,35]).

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

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny **niższy** poziom trójglicerydów ($MD_{95\%CI} = -37,20$ [-58,76; -15,64]) oraz **większy wzrost** poziomu glukozy na czczo ($MD_{95\%CI} = 92$ [2,22; 16,18]). Natomiast wpływ na poziom cholesterolu i prolaktyny był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami.

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

W badaniach dotyczących **technologii alternatywnych**, w **przeciwieństwie** do wyników dla porównania ASN z PLC, **nie odnotowano wzrostu** częstości występowania **ciężkich działań niepożądanych** w porównaniu do placebo oraz raportowano **wzrost** poziomu trójglicerydów na czczo dla OLN + CRB. Z kolei, **podobnie** w badaniu dotyczącym technologii wnioskowanej, zaobserwowano większą częstość wzrostu masy ciała (oraz większy średni wzrost masy ciała) dla stosowania OLN + Li lub VP oraz kwetiapyiny w skojarzeniu z lekiem normotymicznym. Należy jednak mieć na uwadze, że dla niektórych punktów końcowych raportowanych dla technologii wnioskowanej nie były dostępne wyniki porównań z placebo dla żadnej z interwencji alternatywnych, a dla kilku dostępne porównania z placebo dotyczą tylko części technologii opcjonalnych.

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

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wyniki porównań **monoterapii** ASN vs PLC (ARES 3a, 3b) były porównywalne z wynikami dla terapii skojarzonej (APOLLO). Poza tym w badaniu ARES 9 wykazano **non-inferiority ASN względem OLN** (ASN nie jest gorsza od OLN), wskazując korzyści ze stosowania technologii wnioskowanej: wydaje się, że ASN rzadziej niż olanzapina powoduje przyrost masy ciała (różnica istotna statystycznie). Według badania ARES 40 monoterapia asenapiną była **dobrze tolerowana** po 52 tyg. stosowania, a długoterminowa skuteczność leczenia została utrzymana.

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane według ChPL podczas leczenia asenapiną to: senność, niepokój i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zgłaszano często zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonię, akatyzję, dyskinezę, parkinsonizm, sedację, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipoestezję w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni i zmęczenie. Poza tym odnotowano ciężkie reakcje alergiczne i oraz potencjalne ryzyko wystąpienia pęcherzy, owrzodzeń i nadżerek w obrębie jamy ustnej podczas terapii asenapiną (FDA 2011), a także podejrzewa się zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) podczas terapii lekami neuroleptycznymi (MHRA 2009).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Interwencje	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Kasteng 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb.	Szwecja	Arypiprazol vs olanzapina	Analiza kosztów-efektywności; model Markowa. Pacjenci z chorobą dwubiegunową lub <u>schizofrenią w wieku 38 lat.</u>	Perspektywa społeczna (horyzont dożywotni): 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.
Calvert 2006 <u>Źródła finansowania:</u> GlaxoSmithKline (GSK)	USA	Monoterapia: lamotryginą, litem, olanzapiną lub brak leczenia - placebo	Analiza kosztów-efektywności; model Markowa. Pacjenci w stanie stabilnym po epizodzie manii/depresji w ChAD typu I (<u>faza podtrzymująca</u>), kohorta 1000 pacjentów	Perspektywa płatnika (horyzont 18-miesięczny): QALY (na pacjenta na rok): <u>Lamotrygina</u> - 0,762; <u>Lit</u> - 0,735; <u>Placebo</u> - 0,692; <u>Olanzapina</u> - 0,739. ICER (w porównaniu z litem): <u>Lamotrygina:</u> 2 400 \$ braku epizodów, 30\$ spokój psychiczny, 2 6000\$ QALY <u>Olanzapina:</u> 200\$ brak epizodów, 7 000\$ spokój psychiczny, 374 500\$ QALY Stosowanie LI i LAM jest opłacalne u przyjętej populacji.
Chisholm 2005 <u>Źródła finansowania:</u> b. d.	14 regionów świata (wg klasyfikacji WHO) w tym 3 regiony Europy	Lit (LI), kwas walproinowy (VA), lit plus opieka psychospołeczna (LI+), kwas walproinowy plus opieka psychospołeczna (VA+) vs brak interwencji	Analiza kosztów-efektywności; model Markowa. Pacjenci ze schorzeniem dwubiegunowym wg klasyfikacji WHO	Perspektywa społeczna (horyzont dożywotni)*: % zapobieganych lat życia w niepełnosprawności: LI 21,1; VA 19,6; LI+ 23,0; VA+ 21,6. średni CER opieka szpitalna: LI 10 149\$; VA 11 095\$; LI+ 9 183\$; VA+:9 988\$ średni CER opieka społeczeństwa: LI 6 122\$; VA 6 905\$; LI+ 5 487\$; VA+ 6 192\$. Oceniono, iż opieka społeczna jest bardziej opłacalna niż opieka szpitalna.

* - wyniki odnoszą się krajów zakwalifikowanych przez autorów publikacji (zgodnie z WHO) do kategorii „Europa B”, w której znajduje się m. in. Polska

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności leczenia asenapiną w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną – (zdefiniowanym jako brak poprawy lub nasilenie się objawów choroby w okresie 2 tygodni stosowania danego leku lub jako nietolerancja leczenia).

Tabela 23. Zestawienie parametrów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych związanych z ChAD typu I, po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji, wymagające zastosowania terapii skojarzonej.
Interwencja i komparatory	Oceniana interwencja: asenapina w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (lit). Komparatory: olanzapina, aripiprazol, kwetiapina stosowane w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (lit). Szczegóły odnośnie dawkowania przedstawia tabela 24.
Efekty zdrowotne	<p>Odsetek pacjentów z remisją: autorzy AE wnioskodawcy założyli, że pacjenci przebywają w stanie ostrej manii przez co najmniej 3 tygodnie. Po upływie tego okresu część z nich uzyskuje remisję, natomiast pozostali przechodzą w stan remisji w sposób liniowy do 12 tygodnia leczenia (po okresie 12 tygodni epizod manii ustępuje u wszystkich chorych). Jako wielkość bazową w analizie podstawowej przyjęto odsetek wyznaczony jako średnia z wyników dla grup placebo poszczególnych badań włączonych do AKL. Szczegółowe wartości przedstawia tabela 25.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Należy zwrócić uwagę na definicję populacji docelowej (Osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych związanych z ChAD typu I, po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji, wymagające zastosowania terapii skojarzonej), natomiast wyniki odnośnie remisji u pacjentów leczonych asenapiną w skojarzeniu z lekiem normotymicznym pochodzą z badania APOLLO 12, do którego włączono pacjentów pomimo wcześniejszego stosowania leków normotymicznych – a nie leków przeciwpsychotycznych II generacji.</p> <p>Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała w wyniku terapii: jako bazowy odsetek, przyjęto średnią wartość dla grup placebo w poszczególnych badaniach włączonych do AKL. Szczegółowe wartości przedstawia tabela 26. Jako wzrost masy ciała mający wpływ na jakość życia przyjęto wzrost masy ciała o min [redacted].</p> <p>Odsetek pacjentów przerywających terapię: wykorzystano parametr opisujący utratę z badania ogółem, na podstawie badań włączonych do AKL. W żadnym z badań włączonych do analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odsetku pacjentów utraconych z badania ogółem. Przyjęto założenie, że odsetek pacjentów zaprzestających leczenia wzrasta liniowo pomiędzy 3 [redacted] i 12 tygodniem terapii [redacted]. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że do 3 tygodnia terapii wszyscy pacjenci pozostają pod ścisłą opieką medyczną ze względu na hospitalizację chorych.</p>
Użyteczność stanów zdrowia	<p>Stan stabilny: [redacted], stan manii nie wymagający hospitalizacji: [redacted]; stan manii wymagający hospitalizacji: [redacted]; wzrost masy ciała (spadek użyteczności): [redacted].</p> <p>Przyjęte wartości są wartościami średnimi ważonymi na podstawie publikacji [redacted].</p>
Technika analityczna	<p>Autorzy AE wnioskodawcy dokonali zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych, oraz oszacowali współczynniki kosztów-efektywności, bez szacowania współczynników inkrementalnych. Zgodnie z AE wnioskodawcy:</p> <p>„Brak możliwości porównania w terapiach skojarzonych asenapiny względem komparatorów uniemożliwia przeprowadzenie 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 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.”</p>
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzona (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy	<p>12-tygodniowy</p> <p>Zgodnie z opisem autorów AE wnioskodawcy:</p> <p>„Przyjęty horyzont czasowy odpowiada przeciętnemu czasowi trwania epizodu manii (8-12 tygodni), 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.</p> <p>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.”</p>
Dyskontowanie	Z uwagi na krótki horyzont czasowy (12 tygodni) nie uwzględniono dyskontowania.
Uwzględnione kategorie kosztów	<p>Autorzy AE wnioskodawcy uwzględnili koszty leków, koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy zaprezentowano w tabeli 27. Przyjęto założenie, 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 PLN.</p> <p>Pominięto koszty leczenia, jak również wpływ na jakość życia działań niepożądanych, dla których nie wykazano różnic w częstości występowania dla poszczególnych terapii (uwzględniono wzrost masy ciała).</p>
Analiza wrażliwości	<p>Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu poszczególnych parametrów obarczonych niepewnością na wyniki analizy. Sprawdzano wpływ: 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, odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji, dawkowania leków, jednakowej wartości użyteczności w stanie epizodu manii niezależnie od hospitalizacji pacjenta. Szczegółowe dane na temat przyjętych wartości znajdują się w tabeli 34.</p> <p>Dodatkowo przeprowadzona została probabilistyczna analiza wrażliwości. Przeprowadzono 1 000 symulacji, w ramach których obliczono średnie koszty oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY), dane te posłużyły do wyznaczenia 95% przedziałów ufności tych parametrów. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowej zmiennej, natomiast odchylenia od średniej stanowiły granice w jakich z prawdopodobieństwem 95% zmieniają się parametry analizy.</p>

Tabela 24. Dawkowanie leków w terapii skojarzonej przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy (pogrubiono wartości uwzględnione w analizie podstawowej)

Substancja czynna	DDD [mg]	ChPL [mg]			RCT [mg]
		Średnia	Min	Max	Średnia
Asenapina*	20,00	10,00	10,00	20,00	11,80
Olanzapina	10,00	15,00	5,00	20,00	10,40
Kwetiapina	400,00	600,00	400,00	800,00	504,00
Aripiprazol	15,00	15,00	15,00	30,00	19,00
Lit		1000			

* - autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili danych na temat dawkowania asenapiny, przyjęto stały koszt dziennej dawki bez względu na dawkowanie (zgodnie ze złożonymi wnioskami refundacyjnymi ceny tabletek zawierających 5 i 10 mg asenapiny są takie same).

Komentarz analityka AOTM:

Przyjęcie takiego założenia nie wpłynie na koszty z perspektywy NFZ (płatnik ponosi koszt do wartości limitu finansowania minus wartość ryczałtu), jednak z perspektywy wspólnej założenie takie wpłynie na wypaczenie wyników (ze względu na inną dopłatę pacjenta dla dawki 5 i 10 mg). Zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów

wnioskodawcy dla asenapiny utworzona zostanie nowa grupa limitowa, gdzie podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie 10 mg x 60 tabl. – dopłata pacjenta do tego opakowania wyniesie jedynie wartość ryczałtu (3,20 PLN), natomiast dopłata pacjenta do opakowania 5 mg x 60 tabl. Wynosić będzie [REDACTED] (wartość ryczałtu plus koszt powyżej limitu finansowania). Zatem koszt dziennej terapii z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) zależeć będzie od stosowania konkretnej dawki asenapiny.

Tabela 25. Odsetek pacjentów z remisją przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy (pogrubiono wartości uwzględnione w analizie podstawowej)

[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 26. Odsetek pacjentów ze wzrostem masy ciała przyjęty przez autorów AE wnioskodawcy (pogrubiono wartości uwzględnione w analizie podstawowej)

[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 27. Zestawienie wartości kosztów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

* - średnia ważona z: świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych, świadczeń psychiatrycznych dla przewlekle chorych, świadczeń opiekuńczo-leczniczych psychiatrycznych dla dorosłych. Na podstawie danych uzyskanych z rejestru świadczeń psychiatrycznych z roku 2009, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii uzyskano wagi dla poszczególnych świadczeń. http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, że struktura typów hospitalizacji w związku z epizodem manii w ChAD będzie analogiczna jak dla całej grupy leczonych z powodu ChAD i depresji. Wycenę punktową oparto o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 44/2012/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień z dnia 18 lipca 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5014>. Średni koszt punktu określono na podstawie umów zawieranych na poszczególne rodzaje świadczeń w 2012 roku.

** - średnia z kosztów porady lekarskiej terapeutycznej oraz porady kontrolnej. Wycenę punktową oparto o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 44/2012/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień z dnia 18 lipca 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5014>. Średni koszt punktu określono na podstawie umów zawieranych na poszczególne rodzaje świadczeń w 2012 roku.

*** - Cenę za miligram wyznaczono jako średnią cenę miligrama substancji w danym opakowaniu ważoną wielkością sprzedaży danego opakowania, przy uwzględnieniu wyłącznie opakowań refundowanych. Cenę litu ustalono w oparciu o preparat Lithium carbonicum GSK.

Model:

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali model w postaci drzewa decyzyjnego. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej zidentyfikowano stany mające potencjalny wpływ na koszty lub jakość życia chorych. Model wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel 2003 z wykorzystaniem języka Visual Basic. Poniżej znajduje się schemat przyjętego modelu oraz tabela opisująca poszczególne jego stany.

Rysunek 3. Schemat modelu przyjętego przez autorów AE wnioskodawcy

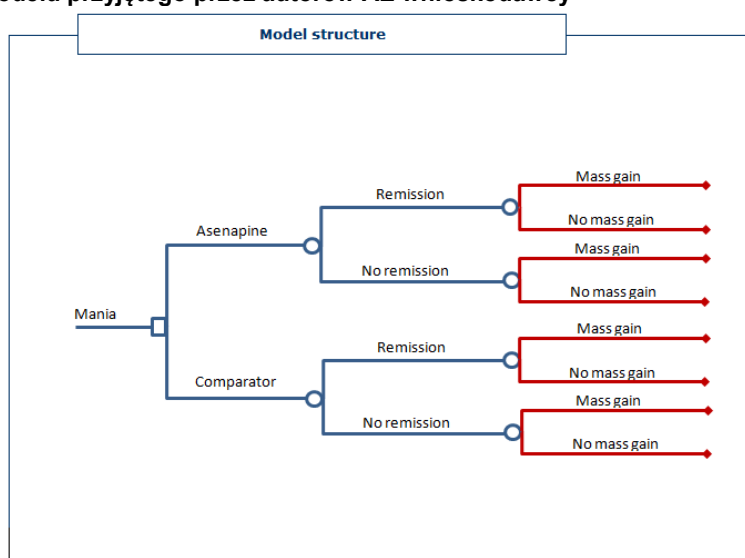


Tabela 28. Charakterystyka poszczególnych stanów przyjętego modelu

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.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Cytując autorów AE wnioskodawcy:

- „Ze względu na dostępne publikacje (brak badań head-to-head oraz znaczne różnice w populacjach włączonych do poszczególnych badań uniemożliwiający 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). 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. walproiniany 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.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Pewną wątpliwość budzi jednak fakt przyjęcia przez autorów AE wnioskodawcy populacji „po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji”. We wniosku refundacyjnym populacja określona jest nieco szerzej - pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (brak określenia poszczególnych typów terapii po niepowodzeniu, których asenapina miałaby być stosowana).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Asenapina w terapii skojarzonej. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, że lekiem normotymicznym, z którym kojarzono asenapinę jest lit.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Brak możliwości porównania w terapiach skojarzonych asenapiny względem komparatorów uniemożliwia przeprowadzenie 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 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.”

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Wątpliwość budzi przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy stwierdzenie: „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)” - str. 25 AE wnioskodawcy. Zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów wnioskodawcy dla asenapiny utworzona zostanie nowa grupa limitowa, gdzie podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie 10 mg x 60 tabl. – dopłata pacjenta do tego opakowania wyniesie jedynie wartość ryczałtu (3,20 PLN), natomiast dopłata pacjenta do opakowania 5 mg x 60 tabl. Wynosić będzie ok [REDACTED]. Zatem koszt dziennej terapii z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) zależeć będzie od stosowania konkretnej dawki asenapiny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	W analizie klinicznej nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (asenapina vs olanzapina, aripiprazol i kwetiapina, wszystkie w terapii skojarzonej z lekkim normotymicznym). W AKL wykonano jedynie zestawienie wyników dla poszczególnych interwencji. Należy zwrócić uwagę na definicję populacji docelowej (osoby dorosłe, będące w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych związanych z ChAD typu I, po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujący nietolerancję ww. substancji, wymagające zastosowania terapii skojarzonej), natomiast wyniki odnośnie remisji u pacjentów leczonych asenapiną w skojarzeniu z lekiem normotymicznym pochodzą z badania APOLLO 12, do którego włączono pacjentów pomimo wcześniejszego stosowania leków normotymicznych – a nie leków przeciwpsychotycznych II generacji.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Jako horyzont czasowy autorzy AE wnioskodawcy przyjęli 12 tygodni. Zgodnie z opisem autorów AE wnioskodawcy: „Przyjęty horyzont czasowy odpowiada przeciętnemu czasowi trwania epizodu manii (8-12 tygodni), 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.”
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono poważnych błędów w opisie AE wnioskodawcy. Odnaleziono mało istotne błędy, m. in. tabela 12 str. 36, czy opis wielkości dawki związany z terapią skojarzoną (str. 36), który nie był zgodny z wnioskami z walidacji zewnętrznej (tabela 16 str. 41). Błędy te nie stanowią jednak poważnego ograniczenia wiarygodności przeprowadzonej analizy.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel 2003 z wykorzystaniem języka Visual Basic. Analitycy AOTM testowali model wprowadzając wartości zerowe, sprawdzając poprawność użytych formuł oraz powtarzalność wyników. **Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu.** Wartości wprowadzone do modelu pokrywały się z danymi prezentowanymi w AE wnioskodawcy (dane w AE wnioskodawcy były aktualne na czas składania AWA i odpowiadały danym z deklarowanych źródeł). Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu sprawdzenia stabilności wnioskowania w zależności od niepewnych parametrów (sprawdzone parametry przedstawiono w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania asenapiny z pozostałymi komparatorami w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym. Wszystkie interwencje to terapie skojarzone z lekiem normotymicznym.

Efekty zdrowotne	Asenapina	Olanzapina	Arypiprazol	Kwetiapina
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■	■	■

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla asenapiny z pozostałymi komparatorami w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym. Wszystkie interwencje to terapie skojarzone z lekiem normotymicznym.

Kategoria	Leki [PLN]	Hospitalizacja [PLN]	Leczenie ambulatoryjne [PLN]	Koszty całkowite [PLN]
Perspektywa płatnika publicznego				
Asenapina	■	■	■	■
Olanzapina	■	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)				

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

Tabela 32. Zestawienie kosztów dla asenapiny z pozostałymi komparatorami w 12-tygodniowym horyzoncie czasowym. Wszystkie interwencje to terapie skojarzone z lekiem normotymicznym.

Terapia	Koszty całkowite [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
Perspektywa płatnika publicznego			
Asenapina	■	■	■
Olanzapina	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Olanzapina	■	■	■
Arypiprazol	■	■	■
Kwetiapina	■	■	■

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji z 12 maja 2011 roku:

„(...) urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Tabela 33. Ceny zbytu netto leku Sycrest (asenapina) przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii refundowanej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania - ■

Analizowane porównanie	Maksymalna cena opakowania [PLN]	Maksymalna cena za DDD [PLN]
Perspektywa płatnika publicznego		
Sycrest, Asenapina, 5 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	■	■
Sycrest, Asenapina, 10 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	■	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)		
Sycrest, Asenapina, 5 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	■	■
Sycrest, Asenapina, 10 mg, tabl. Podjęzykowe, 60 tabl	■	

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu na ostateczne wyniki parametrów obciążonych największą niepewnością. Poniżej znajduje się zestawienie analizowanych parametrów oraz przyjętych wariantów analizy.

Tabela 34. Zestawienie parametrów jednokierunkowych analiz wrażliwości

Nazwa wariantu	Badany parametr
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

Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Wariant analizy	CER [PLN/QALY]				Cena progowa asenapiny – cena zbytu netto za DDD (cena za opakowanie zawierające 30 DDD)* [PLN]		
	ASN	OLN	ARP	QTP	OLN	ARP	QTP
Perspektywa płatnika publicznego							
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 1	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 2	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 3	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 4	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 5	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 6	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 7	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 8	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 9	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)							
Wariant podstawowy	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	CER [PLN/QALY]				Cena progowa asenapiny – cena zbytu netto za DDD (cena za opakowanie zawierające 30 DDD)* [PLN]		
	ASN	OLN	ARP	QTP	OLN	ARP	QTP
Wariant 1	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 3	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 4	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 5	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 6	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 9	████	████	████	████	████	████	████

* - zgodnie z WHO DDD dla asenapiny wynosi 20 mg, więc cena ta odpowiada cenie opakowania 10 mg x 60 tabl.

Największy wpływ na obniżenie ceny progowej asenapiny miało przyjęcie założenia ██████████

Największy wpływ na podwyższenie ceny progowej asenapiny miało przyjęcie założenia ██████████

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Terapia	CER [PLN/QALY]		Cena progowa asenapiny – cena zbytu netto za DDD (cena za opakowanie zawierające 30 DDD)* [PLN]	
	95%CI-	95%CI+	95%CI-	95%CI+
Perspektywa płatnika publicznego				
Asenapina	████	████	█	█
Olanzapina	████	████	████	████
Arypiprazol	████	████	████	████
Kwetiapina	████	████	████	████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)				
Asenapina	████	████	█	█
Olanzapina	████	████	████	████
Arypiprazol	████	████	████	████
Kwetiapina	████	████	████	████

* - zgodnie z WHO DDD dla asenapiny wynosi 20 mg, więc cena ta odpowiada cenie opakowania 10 mg x 60 tabl.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

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

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

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

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości. Największy wpływ na wnioskowanie z analiz jednokierunkowych miało założenie odnośnie [REDAKTOWANE]

Nie stwierdzono błędów w założeniach oraz wartościach zmiennych wprowadzonych do modelu wnioskodawcy, które miałyby wpływ na wnioskowanie.

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

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

natomiast z perspektywy poszerzonej: [REDAKTOWANE]

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

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym populacja docelowa to: „Osoby dorosłe, doświadczające umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu ChAD typu I, u których **wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy** (...)”, natomiast wyniki opcji sprzedażowej odnoszą się do pacjentów doświadczających umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu ChAD typu I, bez wyszczególnienia linii leczenia (przeszacowana populacja).

Wyniki opcji populacyjnej dotyczą pacjentów doświadczających umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Należy jednak zwrócić uwagę, że autorzy BIA wnioskodawcy interpretują ten zapis następująco: „Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (██████████) ustalono odsetek pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii **lekami przeciwpsychotycznymi II generacji**” - olanzapina, arypiprazol, kwetiapina. Natomiast we wskazaniu z wniosku refundacyjnego brak doprecyzowania „wcześniejszej terapii”, nie występuje tam ograniczenie jedynie do „niepowodzenia wcześniejszej terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji”.

Tabela 37. Najważniejsze założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Populacja	Osoby dorosłe, doświadczające umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu ChAD typu I, u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana, wymagające zastosowania terapii skojarzonej. Szczegóły dotyczące szacowania wielkości populacji docelowej przedstawia tabela 38, jednak dostatecznie wiarygodne oszacowanie wielkości tej populacji nie było możliwe z powodu braku stosowanych danych. Zgodnie z opisem autorów BIA wnioskodawcy: „Odnalezione źródła danych zawierały nieprecyzyjne dane i z tego względu określona na ich podstawie liczebność populacji wymagała przyjęcia wielu założeń, co spowodowało obniżenie wiarygodności otrzymanych oszacowań.”
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent).
Horyzont czasowy	3-letni horyzont czasowy (począwszy od 1 stycznia 2013 roku).
Scenariusze analizy	Rozważano scenariusz aktualny – brak refundacji asenapiny, oraz scenariusz prognozowany – podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji. Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach: - opartej na danych populacyjnych (rozważano stosowanie asenapiny jedynie w II linii leczenia), - opartej na danych sprzedażowych (z okresu od I 2007 do XII 2011) dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (rozważano stosowanie asenapiny w epizodach manii bez wyszczególnienia linii leczenia).

<p>Założenia odnośnie analizowanych terapii</p>	<p>Długość trwania terapii w wariantach podstawowym analizy przyjęto dla wszystkich analizowanych leków na jednakowym poziomie wynoszącym [redacted] dni. Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto zgodnie z wartościami DDD wg WHO dla poszczególnych substancji czynnych (olanzapina – 10mg, kwetiapina 400mg, aripiprazol – 15mg, rysperydon doustnie – 5mg, zyprazydon – 80mg). Dawkowanie asenapiny przyjęto na poziomie 2 tabletek na dobę (autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli takie założenie ze względu na taką samą cenę tabletki 5 i 10 mg przyjęto stały koszt za każdy dzień leczenia). Wartość DDD dla asenapiny wg WHO wynosi 20mg.</p> <p>Komentarz Analityka AOTM:</p> <p>Stwierdzenie „taka sama cena za tabletkę” (BIA s.37) jest prawidłowe jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Dawki 5 i 10 mg (opakowania po 60 tabletek) proponuje się włączyć do jednej grupy limitowej, zatem wysokość limitu finansowania przez płatnika publicznego będzie taka sama w obu przypadkach. Zgodnie z szacunkami autorów BIA wnioskodawcy podstawę limitu w tej grupie wyznaczy dawka 10 mg, więc pacjent będzie ponosił dodatkowy koszt związany z zakupem dawki 5 mg (płatnik publiczny będzie ponosił koszty jedynie do wysokości limitu minus wartość ryczałtu – 3,20 PLN, natomiast pozostałe koszty pokrywać będzie pacjent. Wartość limitu finansowania za poszczególne opakowania związana jest z ilością DDD w opakowaniu. Opakowanie asenapiny w dawce 5 mg zawiera 50% DDD odpowiadającego mu opakowaniu dawki 10 mg. Zatem jeśli dawka 10 mg będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania zakup dawki 5 mg związany będzie z dopłatą pacjenta – ryczałt + różnica w cenie leku i limicie finansowania).</p>
<p>Udziały poszczególnych substancji w epizodach manii w ChAD typu I</p>	<p>Asenapina – [redacted] olanzapina – [redacted] rysperydon – [redacted], kwetiapina – [redacted] aripiprazol – [redacted] zyprazydon – [redacted]</p> <p>Autorzy BIA wnioskodawcy w celu obliczenia powyższych udziałów wykorzystali dane: Mantere 2004, Instytut Psychiatrii i Neurologii (http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html), dodatkowo przyjęto, że ChAD typu I stanowi ok. [redacted] wszystkich rozpoznań ICD-10 F31 (Zaburzenia afektywne dwubiegunowe) i F33 (Zaburzenia depresyjne nawracające).</p>
<p>Terapie zastępowane i udziały w rynku</p>	<p>W wariantach podstawowym analizy autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że asenapina wypierać będzie [redacted]. Udziały asenapiny w scenariuszu prognozowanym przyjęto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla opcji populacyjnej odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 na [redacted] rynku leków stosowanych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, - dla opcji sprzedażowej odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 na [redacted] rynku preparatów stosowanych w epizodach manii. <p>Udziały estymowano na podstawie historycznych danych dotyczących zajmowania rynku przez [redacted] – lek o podobnych efektach leczenia, działaniach niepożądanych oraz cenie zbytu.</p> <p>Obecnie (brak refundacji) asenapinę stosuje rocznie ok. [redacted] pacjentów (dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny).</p>
<p>Uwzględnione kategorie kosztów</p>	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili jedynie koszty leków. W tabeli 40 znajduje się zestawienie wartości limitów finansowania za 1 DDD dla poszczególnych substancji.</p> <p>Wszystkie refundowane leki dostępne są dla pacjenta na receptę w aptece za odpłatnością ryczałtową (3,20 PLN za opakowanie + ewentualna różnica między ceną leku a wysokością limitu finansowania).</p>

<p>Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.</p> <p>Autorzy BIA wnioskodawcy zaproponowali utworzenie odrębnej grupy limitowej dla asenapiny, w której asenapina wyznaczać będzie podstawę limitu. Utworzenie nowej grupy limitowej uzasadniono odrębnym wskazaniem – II linia leczenia.</p> <p>Zgodnie z autorami BIA wnioskodawcy: „Asenapina charakteryzuje się większym bezpieczeństwem stosowania niż olanzapina w odniesieniu do wpływu na objawy metaboliczne, stanowiące istotny problem podczas terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jej zaletą jest także innowacyjna forma farmaceutyczna – jest ona dostępna w postaci tabletki podjęzykowej, ulegającej szybkiemu rozpadowi i absorpcji w jamie ustnej. Taka forma podania ma szansę poprawić współpracę pacjenta z lekarzem, a co za tym idzie zwiększyć skuteczność terapii w populacji, która ze względu na specyfikę choroby narażona jest na większe prawdopodobieństwo pominięcia dawki leku czy odstawienia leczenia (...) także ze względu na zdefiniowaną populację docelową wskazaną we wniosku, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu bądź nietolerancji wcześniejszej terapii, wskazane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej”.</p> <p>Komentarz analityka AOTM:</p> <p>Korzyści płynące z podjęzykowej formy podania są nieco dyskusyjne. Wg Prescrire 2012 w praktyce klinicznej taka postać asenapiny może być przyczyną problemów z prawidłowym przyjmowaniem leku (patrz Tabela 52 s. 8, http://english.prescrire.org/en/0633BC9A35E0DEFFAB5F1E45C85EF751/Download.aspx). Jednakże w publikacji Samalin 2013 taką formę leku uznaje się jako jedną z jego zalet.</p>
<p>Analiza wrażliwości</p>	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości testując wpływ sposobu wypierania innych leków (██████████) przez asenapinę, uwzględnionych wskazań dla poszczególnych preparatów (zgodne z ChPL lub charakterystyką substancji czynnej), udziałów asenapiny w scenariuszu prognozowanym, dawkowania leków (tylko w opcji populacyjnej) oraz długości terapii (tylko w opcji populacyjnej) na ostateczne wnioskowanie z analizy.</p>

Tabela 38. Dane wykorzystane do szacowania wielkości populacji docelowej

Wykorzystany parametr	Wartość	Źródło	Liczebność
Częstość występowania zaburzeń afektywnych jedno- i dwubiegunowych	283,5 na 100 000	Instytut Psychiatrii i Neurologii http://www.ipin.edu.pl/wordpress/PiN_RS/2009/title.html	-
Wielkość populacji Polski w 2011 roku	38 501 000	http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_lu_nps2011_wyniki_nsp2011_22032012.pdf (dostęp 24.05.2012)	109 150
Odsetek pacjentów z ChAD typu I wśród chorych z zaburzeniami afektywnymi jedno- i dwubiegunowymi	██████ pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 F31 oraz F33	Rybakowski 2004	██████
Częstość występowania epizodów manii w ChAD typu I	██████	Mantere 2004	██████
Odpowiedź na leczenie po 3 tygodniach terapii* - populacja docelowa dla asenapiny	Olanzapina ██████ Arypiprazol ██████ Kwetiapina ██████	Analiza kliniczna ██████	██████

* - Wartości odczytane z modelu („Treatment response afer 3 weeks” – jako źródło autorzy modelu podali przegląd ██████ (AKL). Cytując autorów BIA wnioskodawcy:

„Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej (██████████) ustalono odsetek pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Zastosowano w tym celu dane na temat braku odpowiedzi na leczenie poszczególnymi terapiami, przy czym posłużono się danymi na temat braku odpowiedzi w monoterapii (...). Jest to założenie konserwatywne analizy powodujące nieznaczne przeszacowanie liczebności populacji docelowej (wyniki badań w terapii skojarzonej wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie).”

Komentarz analityka AOTM:

Nie udało się odnaleźć danych wykorzystanych przez autorów BIA wnioskodawcy w źródle, na które się oni powołali (AKL).

Tabela 39. Dane odnośnie wielkości populacji docelowej z innych źródeł

Źródło danych	2010	2011	2012
NFZ*			
liczba dorosłych osób z rozpoznaniem F31 – zaburzenia afektywne dwubiegunowe (wraz z podpunktami)	27 303	33 509	39 635
Liczba dorosłych osób z epizodem maniakalnym (F31.1 + F31.2), bez epizodów hipomanii	2 901	4 379	5 587
Eksperci			
[REDAKTOWANE]	Chorobowość ChAD typu I	Liczba epizodów maniakalnych rocznie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	
	ok. 30 000	ok. 400-500	
[REDAKTOWANE]	Liczba chorych na ChAD	liczba pacjentów leczonych rocznie z powodu manii asenapiną nie powinna przekraczać ok. 5000 osób.	
	ok. 300 000		
[REDAKTOWANE]	Chorobowość ChAD typu I	Niepowodzenie leczenia w sensie braku poprawy lub niepełnej poprawy wykazuje po pierwszej kuracji	
	ok. 30 000	ok. 500	

Tabela 40. Wartości limitu finansowania, w postaci ceny hurtowej brutto, za 1 DDD w poszczególnych grupach limitowych w kolejnych latach analizy

Nazwa grupy limitowej	2013 [PLN]	2014 [PLN]	2015 [PLN]
Asenapina – nowoutworzona grupa limitowa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.2 – olanzapina do stosowania doustnego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.3 – kwetiapina do stosowania doustnego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.4 – olanzapina do stosowania pozajelitowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.5 – rysperydon do stosowania doustnego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.7 – aripiprazol	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
178.9 - zyprazydon	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* - autorzy BIA wnioskodawcy pominieli w obliczeniach wartości limitu finansowania grupę 178.6 (rysperydon do stosowania pozajelitowego), pomimo uwzględnienia preparatów z tej grupy w arkuszu kalkulacyjnym. Wartość limitu finansowania, w postaci ceny hurtowej brutto, za 1 DDD (2,7 mg zgodnie z WHO) w tej grupie wynosi 33,07 PLN.

http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AX08

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579>

Wskazaniem refundacyjnym dla grup limitowych 178.4, 178.5, 178.6 i 178.9 nie jest ChAD lecz schizofrenia (dotyczy to również kilku preparatów z pozostałych grup limitowych – szczegóły pod tabelą 41).

Komentarz analityka AOTM:

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli wartość limitu finansowania w danej grupie limitowej na stałym poziomie (uwzględniono spadek marży hurtowej w 2014 roku do poziomu 5%) w całym horyzoncie czasowym trwania analizy. Jednak w grupie 178.2 – olanzapina do stosowania doustnego, wartość DDD: 10 mg można zauważyć stopniowe obniżanie się limitu finansowania z 3,95 PLN (wrzesień 2012) przez wartość 3,87 PLN (listopad 2012), 3,7614 (styczeń 2013) do wartości 3,7575 PLN za 1 DDD (marzec 2013) - :

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31339>

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967>

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31579>.

Dla wartości obliczanych za rok 2012 przyjęto marżę hurtową na poziomie z roku 2013 – 6% (w celu możliwości porównania wysokości limitów finansowania bez względu na wartość przyjętej marży hurtowej – jest ona na takim samym poziomie dla wszystkich porównywanych punktów czasu).

Trendu takiego nie zaobserwowano dla pozostałych grup limitowych. Nie stanowi to poważnego ograniczenia analizy, szczególnie z uwagi na fakt, że głównym lekiem wypieranym przez asenapinę będzie najprawdopodobniej arypiprazol, który znajduje się w oddzielnej grupie limitowej (178.7 – arypiprazol), więc dopóki w grupie tej nie pojawią się inne leki, mechanizmy obniżające wartość podstawy limitu nie będą występowały.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z opisem autorów BIA wnioskodawcy:

„Ograniczenia metody populacyjnej:

- Ze względu na brak dostatecznie szczegółowych danych umożliwiających dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, jej wielkość wyznaczono zestawiając dane pochodzące z różnych źródeł. Otrzymane oszacowania stanowią źródło błędu o nieznanym odchyleniu i mogą nie odpowiadać polskiemu warunkom;

- Dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii obejmowały łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych lub depresji nawracających (kody F31 i F33 według klasyfikacji ICD-10). Podgrupę pacjentów ze zdiagnozowaną ChAD wyznaczono na podstawie badania Rybakowski 2004. Ze względu na różną od analizowanej populację badania, opublikowane w nim dane mogą być jedynie pewnym oszacowaniem, obarczonym nieznanym błędem;

- Odsetek pacjentów doświadczających epizodów manii w przebiegu ChAD oszacowano na podstawie fińskiej publikacji Mantere 2004. Dane te mogą nie odpowiadać polskiemu warunkom i stanowią źródło błędu;

- Odsetek pacjentów z epizodami manii w przebiegu ChAD, u których wcześniej stosowana terapia nie przyniosła poprawy lub spowodowała nasilenie objawów w ciągu dwóch tygodni jej stosowania lub nie była tolerowana wyznaczono w oparciu o dane z badań RCT, dotyczące odpowiedzi na leczenie po trzech tygodniach terapii poszczególnymi analizowanymi substancjami czynnymi. Przybliżenie to jest najlepszym z dostępnych źródeł danych, jednak nie musi odpowiadać z rzeczywistym poszukiwanym odsetkom.

- Dawkowanie leków oraz czas trwania terapii znacząco wpływające na wyniki końcowe w opcji populacyjnej przyjmowano zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dziennymi (DDD) i wynikami analizy ekonomicznej nie dysponując rzeczywistym dawkowaniem leków w Polsce. Faktyczne schematy leczenia mogą odbiegać od przyjętych w analizie i znacząco zniekształcić jej wynik.

Ograniczenia metody sprzedażowej:

- Udziały poszczególnych wskazań w ogólnej sprzedaży leków wyznaczono w oparciu o dane Instytutu Psychiatrii i Neurologii, pozwalające określić proporcje między częstością występowania schizofrenii oraz zaburzeń dwubiegunowych lub depresji nawracających. Podgrupę pacjentów ze zdiagnozowaną ChAD wyznaczono, podobnie jak w opcji populacyjnej, w oparciu o publikację Rybakowski 2004.

- Zużycie leku wynikające z wystąpienia epizodów manii w przebiegu ChAD oszacowano, podobnie jak w opcji populacyjnej, na podstawie fińskiej publikacji Mantere 2004. Dane te mogą nie odpowiadać polskiemu warunkom i stanowią źródło błędu.

- Przyjęto założenie, że udział sprzedaży danego preparatu ze względu na poszczególne wskazania w jego ogólnej sprzedaży jest stały w kolejnych miesiącach. Założenie to może powodować rozbieżność uzyskanych rezultatów z rzeczywistymi.

Ograniczenia dotyczące obu metod:

- Prognozę sprzedaży DDD poszczególnych preparatów i ich udziałów w rynku dokonano w oparciu o dane historyczne. Otrzymane w ten sposób rezultaty mają charakter przybliżony i mogą być obarczone błędem.

- Udział preparatu Sycrest w scenariuszu prognozowanym wyznaczono na podstawie udziałów arypiprazolu. W rzeczywistości udziały asenapiny mogą kształtować się w inny sposób, stąd prognoza ta stanowi pewne przybliżenie i jest źródłem błędu o nieznanym odchyleniu.

- Przeprowadzona symulacja wyników nie uwzględnia wpływu zmian cen detalicznych i odpłatności pacjenta na wielkość sprzedaży poszczególnych preparatów, co może mieć wpływ na końcowe rezultaty.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Z powodu braku niezbędnych danych o wysokiej wiarygodności autorzy BIA wnioskodawcy wykonali obliczenia również w wariancie opartym o dane sprzedażowe, który obarczony jest mniejszą niepewnością oszacowania wyników końcowych w porównaniu z wariantem populacyjnym (jednak wariant sprzedażowy nie uwzględnia podziału pacjentów na poszczególne linie leczenia – wyniki w tym wariancie przedstawione są dla populacji szerszej niż pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii).</p> <p>Dane przedstawione przez NFZ odnośnie wielkości analizowanej populacji zestawiono w tabeli 39. Autorzy AE wnioskodawcy szacowali populację z ChAD typu I, dane dostarczone przez NFZ odnoszą się do ogółu chorych z ChAD, tym niemniej jednak w danych NFZ można dostrzec trend wzrostowy w stosunku do ilości chorych w poszczególnych latach analizy, autorzy AW przyjęli natomiast stałą liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy. Dane odnośnie ilości pacjentów z ChAD typu I przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy pokrywają się z szacunkami ekspertów (poza szacunkiem ██████████ który oszacował wielkość populacji na 10-krotnie większą w porównaniu do pozostałych ekspertów).</p> <p>Pod względem ilości chorych z epizodami manii (z wyłączeniem epizodów hipomanii) szacunki autorów AW wydają się być przesacowane.</p> <p>Odnosnie szacowanej populacji docelowej (pacjenci z ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii) obliczenia autorów są dużo wyższe niż szacunki ekspertów (poza szacunkiem ██████████ który oszacował wielkość populacji na 10-krotnie większą w porównaniu do pozostałych ekspertów patrz tabela 38 i 39).</p>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili wszystkich produktów leczniczych refundowanych w obrębie analizowanych grup limitowych w momencie składania wniosku refundacyjnego (obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2012 roku, http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2012&act=66)*.Zauważono również nieznaczne odstępstwa od wartości limitu w grupie limitowej 178.2, 178.3 oraz 178.4.</p> <p>Ceny kilku produktów leczniczych obowiązujące na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2012 roku) obecnie uległy nieznacznej zmianie (obwieszczenie MZ z 22 lutego 2013 roku, http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=10).</p> <p>Dodatkowo obniżyła się podstawa limitu w gr. limitowej 178.2 – olanzapina do stosowania doustnego (cena hurtowa za DDD spadła z 3,87 PLN do 3,76 PLN).</p> <p>Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili część leków jako finansowane przez płatnika publicznego we wskazaniu ChAD pomimo braku tego wskazania w obwieszczeniach MZ.**</p> <p>Zmiany te jednak nie powinny mieć wpływu na wnioskowanie z przeprowadzonej analizy (w szczególności na koszty inkrementalne). W analizie podstawowej przyjęto, że interwencją wypieraną w pierwszej kolejności będzie arypiprazol, a szczególnie odnośnie tego leku zgadzają się w pełni ze stanem rzeczywistym.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi porównań, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględniają leki zawierające następujące substancje czynne: olanzapina (grupa limitowa 178.2 oraz 178.4), aripiprazol (gr. limitowa 178.7), kwetiapina (gr. limitowa 178.3) oraz rysperydon (gr. limitowa 178.5 oraz 178.6) i zyprasydon (gr. limitowa 178.9). W analizie klinicznej oraz ekonomicznej nie uwzględniono rysperydonu ani zyprasydonu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane sprzedażowe przedstawione przez NFZ (refundacja apteczna poszczególnych substancji czynnych) wydają się spójne z danymi wykorzystanymi przez autorów AE wnioskodawcy. Wnioski o objęcie refundacją dotyczą jedynie 2 rodzajów preparatu leczniczego Sycrest (5mg x 60 tabl. oraz 10mg x 60 tabl.), natomiast autorzy BIA wnioskodawcy szacują udziały w rynku dla wszystkich dostępnych w Polsce prezentacji preparatu Sycrest (5mg x 20 tabl., 5mg x 60 tabl., 5mg x 100 tabl. oraz 10mg x 20 tabl., 10mg x 60 tabl., 10mg x 100 tabl.) na podstawie danych sprzedażowych z okresu IX 2011 – IV 2012, kiedy Sycrest nie był refundowany. Pominęto fakt, że jedynie 2 spośród 6 prezentacji leku mogą zostać objęte pozytywną decyzją o refundacji, co na pewno wpłynie w znaczący sposób na ich udziały w rynku. Przyjęcie takiego założenia najprawdopodobniej nie wpłynie znacząco na szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego (płatnik ponosi koszty jedynie do wysokości limitu minus wartość ryczałtu), jednak z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego założenia może prowadzić do znacznych odstępstw (wartość dopłaty powyżej limitu finansowania najprawdopodobniej będzie miała dla pacjenta kluczowe znaczenie podczas wyboru leku. Zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów BIA wnioskodawcy pacjent za opakowanie 10 mg x 60 tabl., które będzie wyznaczało podstawę limitu finansowania zapłaci 3,20 PLN – wartość ryczałtu, natomiast za opakowanie 5 mg x 60 tabl. ok. 247 PLN – wartość ryczałtu + dopłata w wysokości różnicy w cenie leku i wartości limitu finansowania).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z autorami BIA wnioskodawcy: „Asenapina charakteryzuje się większym bezpieczeństwem stosowania niż olanzapina w odniesieniu do wpływu na objawy metaboliczne, stanowiące istotny problem podczas terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jej zaletą jest także innowacyjna forma farmaceutyczna – jest ona dostępna w postaci tabletki podjęzykowej, ulegającej szybkiemu rozpadowi i absorpcji w jamie ustnej. Taka forma podania ma szansę poprawić współpracę pacjenta z lekarzem, a co za tym idzie zwiększyć skuteczność terapii w populacji, która ze względu na specyfikę choroby narażona jest na większe prawdopodobieństwo pominięcia dawki leku czy odstawienia leczenia (...) także ze względu na zdefiniowaną populację docelową wskazaną we wniosku, obejmującą pacjentów po niepowodzeniu bądź nietolerancji wcześniejszej terapii, wskazane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej”
Czy nie pominęto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominęto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Autorzy BIA wnioskodawcy nie przedstawili stosownych obliczeń.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

* - Nie uwzględniono następujących produktów leczniczych: **Anzarin** (tabletki ulegające rozkł. w jamie ustnej; 5, 10, 15, 20 mg), **Olazapine Teva** (tabletki ulegające rozkł. w jamie ustnej; 5, 10 mg), **Olazax** (tabl.; 5, 10, 20 mg), **Olazax Disperzi** (tabletki ulegające rozkł. w jamie ustnej; 5, 10, 20 mg), **Zolaxa Rapid** (tabletki ulegające rozkł. w jamie ustnej; 5, 10, 15, 20 mg), **ApoTiapina**; tabl. powł.; 25, 100, 200 mg), **Quetiser** (tabl. powł.; 25, 100, 200, 300 mg), Setinin (tabl. powł.; 300 mg), **Orizon** (tabl. powł.; 1, 2, 3, 4 mg).

** - Zgodnie z obwieszczeniem MZ poniższe leki **jako wskazanie refundacyjne nie uwzględniają ChAD**: grupa limitowa 178.4 (olanzapina do stosowania pozajelitowego), grupa limitowa 178.5 (rysperydon do stosowania doustnego), grupa limitowa 178.6 (rysperydon do stosowania pozajelitowego), 178.9 (zyprasydon). W grupie limitowej 178.2 (olanzapina do stosowania doustnego) preparaty: Olasyn w dawce 5mg, Ranofren w dawce 5 i 10mg oraz Zyprexa w dawce 5 i 10mg. W grupie limitowej 178.3 (kwetiapina do stosowania doustnego) preparaty: Bonogren w dawce 25mg, Etiagen w dawce 25mg, Gentiapin w dawce 25 i 300mg oraz Nantarid w dawce 200 i 300mg. Wszystkie wymienione powyżej produkty lecznicze posiadają jako wskazanie refundacyjne schizofrenię (dodatkowo część preparatów refundowanych jest we wskazaniu pozarejestryjnym zaburzenia ruchowe w chorobie Huntingtona, a preparaty ... we wskazaniu pozarejestryjnym zaburzenia psychiczne inne niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego u chorych z otepieniem).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wyniki zaprezentowane zostaną w 2 opcjach – populacyjnej oraz sprzedażowej, zgodnie z autorami BIA wnioskodawcy:

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

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej obliczona na podstawie opcji populacyjnej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (po niepowodzeniu wcześniejszej terapii)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████ ██████████

Przedstawione poniżej koszty oszacowano w opcji populacyjnej.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny, opcja populacyjna, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany, opcja populacyjna, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, opcja populacyjna, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, opcja populacyjna, warianty skrajne jednokierunkowej analizy wrażliwości

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■
	Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
	Asenapina	■	■	■

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MAKSYMALNY	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■
	Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■

Wariant minimalny w opcji populacyjnej zakłada

Wariant maksymalny w opcji populacyjnej zakłada

Jednokierunkowe analizy wrażliwości w opcji populacyjnej wskazują na znaczną niepewność uzyskanych wyników. Największy wpływ na zmienność wyników miały założenia odnośnie

Przedstawione poniżej koszty oszacowano w opcji sprzedażowej.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny, opcja sprzedażowa, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany, opcja sprzedażowa, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, opcja sprzedażowa, wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
Asenapina	■	■	■
Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne, opcja sprzedażowa, warianty skrajne jednokierunkowej analizy wrażliwości

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■
	Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■	
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
	ŁĄCZNIE	■	■	■
	Perspektywa poszerzona (NFZ + Pacjent)			
	Asenapina	■	■	■
	Pozostałe preparaty	■	■	■
ŁĄCZNIE	■	■	■	

Wariant minimalny w opcji sprzedażowej zakłada [REDAKTOWANE]

Wariant maksymalny w opcji sprzedażowej zakłada [REDAKTOWANE]

Jednokierunkowe analizy wrażliwości w opcji sprzedażowej nie wskazały na zmianę wnioskowania z analizy w przypadku modyfikowania testowanych parametrów analizy. Największy wpływ na zmienność wyników miały założenia odnośnie [REDAKTOWANE]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest (asenapina) w terapii skojarzonej, w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (definiowanym jako brak poprawy, nasilenie

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

Dane sprzedażowe przedstawione przez NFZ (refundacja apteczna poszczególnych substancji czynnych) wydają się spójne z danymi wykorzystanymi przez autorów AE wnioskodawcy. W wariantcie podstawowym analizy autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że asenapina [REDAKTOWANE], udziały w rynku estymowano na podstawie historycznych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Uwzględniono jedynie koszty leków. Przyjęto założenie, że dzienny koszt terapii asenapiną będzie taki sam bez względu na jednakową cenę dawki 5 i 10 mg – zgodnie z wnioskami refundacyjnymi. Należy zwrócić uwagę, że założenie takie prawdziwe jest jedynie z perspektywy NFZ (w przypadku perspektywy poszerzonej ceny poszczególnych dawek będą się różniły z powodu dopłaty pacjenta różnicy w cenie leku i limitu finansowania). Przyjęto, że asenapina utworzy nową grupę limitową, w której podstawę limitu będzie wyznaczać opakowanie 10 mg x 60 tabl. Wnioski o objęcie refundacją dotyczą jedynie 2 rodzajów preparatu leczniczego Sycrest (5mg x 60 tabl. oraz 10mg x 60 tabl.), natomiast autorzy BIA wnioskodawcy szacują udziały w rynku dla wszystkich dostępnych w Polsce prezentacji preparatu Sycrest (5mg x 20 tabl., 5mg x 60 tabl., 5mg x 100 tabl. oraz 10mg x 20 tabl., 10mg x 60 tabl., 10mg x 100 tabl.) na podstawie danych sprzedażowych z okresu IX 2011 – IV 2012, kiedy Sycrest nie był refundowany. Pominięto fakt, że jedynie 2 spośród 6 prezentacji leku mogą zostać objęte pozytywną decyzją o refundacji, co na pewno wpłynie w znaczący sposób na ich udziały w rynku. Przyjęcie takiego założenia najprawdopodobniej nie wpłynie znacząco na szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego (płatnik ponosi koszty jedynie do wysokości limitu minus wartość ryczałtu), jednak z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego założenia może prowadzić do znacznych odstępstw (wartość dopłaty powyżej limitu finansowania najprawdopodobniej będzie miała dla pacjenta kluczowe znaczenie podczas wyboru leku).

Jednokierunkowe analizy wrażliwości w opcji sprzedażowej nie wskazały na zmianę wnioskowania z analizy w przypadku modyfikowania testowanych parametrów analizy. Największy wpływ na zmienność wyników miały założenia odnośnie [REDAKTOWANE].

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

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją wnioskowanego preparatu - asenapina w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub nietolerancja leku.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez autorów AR wnioskodawcy.

Tabela 51. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)
[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE	[REDACTED]
Koszty inkrementalne obliczone w BIA (z perspektywy płatnika publicznego)	[REDACTED]

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia (wykazu leków refundowanych)”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowane przez autorów AR wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED]

Komentarz analityka AOTM:

Wydaje się mało prawdopodobne, że wszystkie założenia analizy zostaną spełnione ([REDACTED]), więc oszacowany wynik może w dużej mierze obiegać od rzeczywistości. Warto jednak zwrócić uwagę na zaproponowany mechanizm, gdyż praktycznie w każdej grupie limitowej może dojść do opisanej przez autorów AR wnioskodawcy sytuacji.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Psychiatryczne – PTP 2012, Polska	Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji	bd („zbiór praktycznych wskazówek”)	<p>PTP rekomenduje stosowanie asenapiny w leczeniu epizodu maniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I.</p> <p>„Asenapina: lek nie jest objęty refundacją (stan na 31.01.2012). Wskazaniem do jego stosowania jest leczenie od umiarkowanego do poważnego epizodu maniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I.”</p> <p>„Ogólne zalecenia stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zastosowanie każdego leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) powinno być uzasadnione klinicznie. 2. Zmiana leku przeciwpsychotycznego musi być uzasadniona klinicznie. Nie należy zmieniać leczenia u chorego, którego stan psychiczny jest zadowalający przy dotychczasowym leczeniu. Nie ma też uzasadnienia zmiana leczenia w sytuacji, gdy nie przeprowadzono następujących procedur: <ol style="list-style-type: none"> 1. weryfikacji rozpoznania 2. oceny współpracy chorego przy leczeniu 3. oceny trafności doboru leku przeciwpsychotycznego 4. oceny wysokości dawki leku przeciwpsychotycznego 5. oceny rachunku „korzyść : strata” wynikającego z perspektywy zmiany leku. 3. Klasyczne leki przeciwpsychotyczne mogą z powodzeniem być stosowane u różnych chorych i nie jest zalecane zmienianie leków klasycznych na LPIIG bez uzasadnienia. 4. Podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Jednakże, biorąc pod uwagę wiedzę medyczną i doświadczenie, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL. W takim przypadku lekarz musi dokonać odpowiedniego wpisu w dokumentacji medycznej chorego, uzasadniającego zastosowanie danego leku. Wpis ten musi dowodzić, że lekarz dołożył należytej staranności w leczeniu chorego, bowiem: <ol style="list-style-type: none"> a) prawidłowo rozpoznał zaburzenie wymagające leczenia i zastosował leki, które są wskazane do leczenia tego zaburzenia, a wskazanie to mieści się w ChPL zastosowanych leków, jednakże postępowanie takie nie spowodowało zadowalającego efektu klinicznego (tzn. okazało się nieskuteczne lub nie mogło być kontynuowane ze względu na przeciwwskazania medyczne), b) zastosował lek, który mimo iż nie ma w ChPL takiego wskazania, to według ogólnie dostępnej wiedzy zdobywanej na zasadach Medycyny Opartej na Faktach (EBM), bywa zalecany w leczeniu tego konkretnego zaburzenia; za takie dowody należy uznać informacje zawarte w opracowaniu „Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych” (viaMedica, Gdańsk, 2011). 5. Leczenie LPIIG, tak jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż ryzyko pogorszenia wpisane jest w naturę psychoz. Dlatego zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego. <p>http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire 2012, Francja	asenapina (Sycrest)	przegląd danych literaturowych	<p>Prescrire nie rekomenduje stosowania asenapiny jako leku o mniejszej skuteczności a większym ryzyku wystąpienia zespołu neuroleptycznego. Rekomendację sygnowano „nieakceptowalne”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Ocena kliniczna asenapiny nie zawiera porównania z leczeniem standardowym. Ponadto wątpliwości budzi kliniczne znaczenie korzyści związanych ze stosowaniem asenapiny zaobserwowane w części badań klinicznych. Asenapina ma profil bezpieczeństwa porównywalny do innych nietypowych neuroleptyków, dodatkowo może powodować niedoczulicę jamy ustnej i potencjalnie ciężkie reakcje nadwrażliwości. Stosowanie asenapiny niesie ze sobą również ryzyko wystąpienia późnej dyskinezy. Z tego względu ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany.</p> <p>http://english.prescrire.org/en/027644146C7B488BB55176D02FA4E41C/Download.aspx</p> <p>Asenapina jest w postaci podjęzykowej ze względu na to, że nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Wydaje się, że w praktyce postać asenapiny może być przyczyną problemów z prawidłowym przyjmowaniem leku, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi, którym towarzyszy niepokój. W leczeniu takich pacjentów preferowane są leki w postaciach doustnych płynów, a nawet iniekcje, a neuroleptyki w tej postaci były dostępne długo przed pierwszą próbą kliniczną dla asenapiny.</p> <p>http://english.prescrire.org/en/0633BC9A35E0DEFFAB5F1E45C85EF751/Download.aspx</p>
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 2012, Niemcy	Diagnostyka i terapia ChAD	przegląd dowodów naukowych	<p>AWMF rekomenduje stosowanie asenapiny w monoterapii w leczeniu epizodów manii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji dotyczącej leczenia ostrej manii powołano się na wyniki badań McIntyre 2009 i McIntyre 2010 wykazujących wyższość asenapiny w porównaniu do placebo. Zwrócono uwagę, że ograniczeniem jest to, że wyniki pochodzą tylko z dwóch krótkoterminowych badań. Jest to rekomendacja stopnia zero (użyto sformułowania: asenapina może być stosowana), oparta na badaniach RCT z wysokim ryzykiem błędu.</p> <p>Natomiast ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania asenapiny w profilaktyce zapobiegania nawrotom ChAD.</p> <p>http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-019l_S3_Bipolare_Stoerungen_2012-09.pdf</p>
East Lancashire Medicines Management Board – ELMMB 2012, Wielka Brytania	asenapina (Sycrest)	bd	<p>ELMMB nie rekomenduje stosowania asenapiny (Sycrest) w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniackalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Asenapina znalazła się na liście leków, które nie są zalecane w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej (Black Traffic Light Drugs). Zalecenia te mogą wynikać z braku wystarczających dowodów klinicznych lub ze względu na dostępność bardziej odpowiednich alternatyw.</p> <p>http://www.elmmb.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=50389&type=Full&servicetype=Attachment</p> <p>http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/</p>
Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar	Wytyczne leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej	przegląd dowodów naukowych	<p>CANMAT oraz ISBD rekomendują asenapinę w monoterapii lub terapii skojarzonej z litem lub diawalproeksem w I linii leczenia ostrych epizodów manii w przebiegu ChAD. W terapii podtrzymującej ChAD asenapina w monoterapii lub terapii skojarzonej jest rekomendowana w III linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność asenapiny potwierdzają opublikowane wyniki badań klinicznych – zarówno jeśli chodzi o asenapinę stosowaną w</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Disorders – CANMAT ISBD 2013, Kanada	u dorosłych		<p>monoterapii (McIntyre 2009a, 2009b, 2010a, 2010b), jak i w terapii skojarzonej (Calabrese 2010). Pozwala to na przesunięcie asenapinyw algorytmie leczenia ostrych epizodów manii do I linii [w rekomendacji z 2009 r. asenapina była rekomendowana w II linii leczenia – przyp. analityka].</p> <p>W oparciu o dowody naukowe potwierdzające utrzymywanie się korzyści płynących ze stosowania asenapiny, ale przy braku danych dotyczących zapobieganiu nawrotom i równoczesnym braku doświadczenia w praktyce klinicznej, w terapii podtrzymującej ChAD asenapina jest rekomendowana w III linii.</p> <p>http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12025/abstract;jsessionid=06EECEAE761B7067FDA28A2074DAD4ED.d02t03</p>
Department of Veterans Affairs, Department of Defense - VA/DoD 2010, USA	Wytyczne praktyki klinicznej leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej u dorosłych	ustalenie odpowiednich kryteriów, takich jak efektywność, skuteczność, korzyści dla populacji, satysfakcja pacjenta oraz przegląd literatury w celu określenia siły dowodów naukowych w odniesieniu do tych kryteriów	<p>W wytycznych jedynie wspomniano o asenapinie jako atypowym leku przeciwpsychotycznym, który w trakcie przygotowywania wytycznych został zarejestrowany przez FDA w leczeniu ostrych epizodów maniakałnych lub mieszanych związanych z przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej u dorosłych. Wyniki badań nie były dostępne w momencie przygotowywania wytycznych, stąd asenapina nie została uwzględniona w wytycznych.</p> <p>http://www.healthquality.va.gov/bipolar/bd_306_sum.pdf</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante – HAS 2011, Francja	Sycrest (asenapina)	<p>HAS rekomenduje finansowanie asenapiny w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, jako leku stosowanego w lecznictwie szpitalnym i placówkach publicznych różnego typu. W rekomendacji wyrażono ubolewanie z powodu braku badań oceniających skuteczność asenapiny w zapobieganiu nawrotom ChAD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Skuteczność asenapiny jako monoterapii zademonstrowano w dwóch 3-tygodniowych badaniach RCT (ARES 3A, ARES 3B) oraz 9-tygodniowej fazie rozszerzonej tych badań (ARES 9). W badaniach ARES 3A i ARES 3B pacjenci podzieleni byli na 3 grupy i przyjmowali asenapinę lub olanzapinę lub placebo, jednakże protokół badania nie przewidywał statystycznego porównania skuteczności lub bezpieczeństwa asenapiny i olanzapiny - dla każdego z tych leków wykazano wyższość względem placebo. W fazie rozszerzonej ARES 9 pacjenci kontynuowali terapię asenapiną lub olanzapiną, natomiast pacjenci przyjmujący wcześniej placebo brali asenapinę i byli włączeni jedynie do analizy bezpieczeństwa. Celem badania było wykazanie non-inferiority asenapiny i olanzapiny, jednakże nie zostało to wykazane.</p> <p>Skuteczność asenapiny stosowanej w skojarzeniu ze stabilizatorem nastroju (lit lub walpronian) w porównaniu do placebo w skojarzeniu ze stabilizatorem nastroju zademonstrowano w badaniu Apollo 12.</p> <p>Stosowanie asenapiny w ChAD ma korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych i niesie ze sobą realne korzyści dla pacjenta, mimo że nie wiąże się z poprawą świadczeń medycznych w terapii ChAD.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1146484/sycrest?xtmc=&xtcr=5</p>
National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2011, Irlandia		<p>Po dokonaniu szybkiego przeglądu (ang. rapid review) NCPE nie rekomenduje wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej dotyczącej finansowania asenapiny (Sycrest) w od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u dorosłych.</p> <p>[brak dostępu do pełnego tekstu rekomendacji]</p> <p>http://www.ncpe.ie/drugs/asenapine-sycrest/</p>
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket - TLV 2012, Szwecja	Sycrest	<p>TLV nie rekomenduje finansowania preparatu Sycrest w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych związanych z przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W analizie ekonomicznej najodpowiedniejszymi komparatorami dla Sycrestu są generyczny rysperydon i generyczna olanzapiną – najtańsze na rynku atypowe lekami przeciwpsychotyczne. Wnioskodawca nie wykazał, aby wyższy koszt asenapiny był uzasadniony z medycznego punktu widzenia. Profil bezpieczeństwa asenapiny w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych wiąże się zarówno pewnymi dodatkowymi korzyściami jak i z pewnymi wadami.</p> <p>http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2012/bes120322-sycrest.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
National Institute for Health and Clinical Excellence –NICE 2010, Wielka Brytania		<p>Eksperti z NICE uznali, że nie ma potrzeby oceny technologii lekowej asenapina w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wytyczne dotyczące stosowania leków antypsychotycznych (olanzapina, kwetiapina i risperidon) w leczenia epizodów maniakalnych zostały opracowane przez NICE w 2006 roku (National Clinical Practice Guideline Number 38). Wg ekspertów najwłaściwszą drogą oceny asenapiny byłoby przeprowadzenie porównania podobnego jak przeprowadzono w przytoczonych wytycznych. W świetle komentarzy ekspertów dotyczących znaczenia oceny asenapiny w kontekście algorytmu leczenia, nie wydaje się, aby indywidualna ocena technologii lekowej asenapina dostarczyła korzyści dla NHS.</p> <p>http://www.nice.org.uk/ourguidance/niceguidancebytype/technologyappraisals/proposedappraisals/blockscopingreports.jsp?domedia=1&mid=CD254341-19B9-E0B5-D4A60C373680F611</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38fullguideline.pdf</p>
Greater Manchester Medicines Management Group – GMMMG 2010, Wielka Brytania	Asenapina (Sycrest)	<p>GMMMG rekomenduje finansowanie asenapiny w leczeniu ostrych epizodów manii w przebiegu ChAD u dorosłych. Rekomendacja dotyczy jedynie leczenia ostrej fazy, stosowanie asenapiny nie jest rekomendowane w lecznictwie podstawowym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu klinicznym wykazano wyższość stosowania asenapiny w monoterapii w porównaniu do placebo pod względem redukcji epizodów manii wg skali YMRS w ciągu trzech tygodni obserwacji (efekt utrzymany w dwunastym tygodniu obserwacji).</p> <p>Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące bezpośredniego porównania efektywności monoterapii asenapiną, natomiast brak danych odnośnie terapii skojarzonej. Porównanie pośrednie wskazuje na porównywalną skuteczność asenapiny i innych preparatów antypsychotycznych drugiej generacji, jednakże terapia asenapiną jest znacznie bardziej kosztowna niż terapia generycznymi risperidonem i olanzapiną (28-dniowa terapia asenapiną kosztuje 96£, generycznym risperidonem - 4£). Z tego względu finansowaniu asenapiny nadano niski priorytet.</p> <p>http://www.nyrtdc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20recommendation%20asenapine.pdf</p>
Scottish Medicines Consortium – SMC 2012, Wielka Brytania, Szkocja		<p>SMC nie rekomenduje finansowanie asenapiny (Sycrest) w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Asenapina stosowana w monoterapii wykazała przewagę nad placebo w redukcji zespołów maniakalnych mierzonych przy pomocy skali YMRS w 3-tygodniowym okresie obserwacji, efekt ten utrzymywał się w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Ponadto asenapina w skojarzeniu z litem lub walpronianem wykazał przewagę odpowiednio nad monoterapią litem lub walpronianem. Brak bezpośrednich dowodów dla porównania dotyczącego stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym. Wyniki porównania pośredniego z innymi środkami antypsychotycznymi drugiej generacji stosowanymi w monoterapii i terapii skojarzonej sugerują porównywalną skuteczność.</p> <p>Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę nie była wystarczająco wiarygodna do uzyskania akceptacji SMC.</p> <p>http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine_Sycrest_FINAL_February_2012_amended_080312-25.06.12.pdf</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canadian Drug Expert Committee – CADTH CDEC 2012, Kanada	Asenapina (Saphris)	<p>CDEC rekomenduje finansowanie asenapiny w doraźnym leczeniu zespołów maniakalnych i zespołów mieszanych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, jako środka stosowanego w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - monoterapii, po niepowodzeniu terapii litem lub diwalproeksem sodu i niepowodzeniu terapii przy pomocy tańszych atypowych środków przeciwpsychotycznych ze względu na nietolerancję lub brak odpowiedzi - terapii skojarzonej z litem lub diwalproeksem sodu po niepowodzeniu terapii przy pomocy tańszych atypowych środków przeciwpsychotycznych ze względu na nietolerancję lub brak odpowiedzi <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badań RCT wykazały wyższość asenapiny nad placebo zarówno stosowanej w monoterapii (ARES-3A, ARES-3B) jak i terapii skojarzonej (APOLLO-12) u pacjentów z ChAD typu I. Koszt dziennej dawki asenapiny (10 mg 1x/dobę) jest wyższy niż koszt kwetiapiny (400-800 mg /dobę), risperidonu (2-6 mg /dobę), litu (900-2100 mg /dobę) oraz diwalproeksu sodu (750-2000 mg /dobę), porównywalny do kosztu olanzapiny (5-20 mg /dobę), niższy od kosztu aripiprazolu (15 mg /dobę) i ziprasidonu (40-80 mg 2x/dobę). Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań ARES-3A, ARES-3B oraz opublikowanych metaanaliz. Założono porównywalną skuteczności asenapiny i olanzepiny i pewne różnice w częstościach zdarzeń niepożądanych, co pozwoliło na wykazanie dominacji asenapiny nad olanzepiną (asenapina technologią tańszą i o lepszym profilu bezpieczeństwa).</p> <p>http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Saphris-001-June%2018_2012.pdf</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC 2011, Australia	asenapina (Saphris)	<p>PBAC rekomenduje finansowanie asenapiny w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub walpronianem sodu, do 6 miesięcy, w epizodach ostrej manii lub mieszanych epizodach związanych z ChAD typu I, a także finansowanie monoterapii asenapiną w leczeniu podtrzymującym ChAD typu I.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację wydano w oparciu o analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z kwetiapiną. Porównanie z kwetiapiną wydaje się uzasadnione. Wyniki porównania pośredniego asenapina vs kwetiapina nie wykazały istotnych statystycznie różnic, co sugeruje porównywalną skuteczność obu preparatów. Jednakże należy zwrócić uwagę, że brak danych klinicznych potwierdzających istnienie non-inferiority dla tego porównania, podobnie dla porównania z olanzepiną.</p> <p>Stosowanie asenapiny związane było z wystąpieniem większej liczby zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do olanzepiny lub kwetiapiny. Jednakże należy zauważyć, że w dłuższym okresie czasu stosowanie asenapiny wiązało się z mniejszym przybieraniem na wadze i lepszym profilem metabolicznym w porównaniu do olanzepiny, co wg PBAC potencjalnie może nieść korzyści kliniczne.</p> <p>Wg PBAC finansowanie asenapiny dostarczy pacjentom nową opcję terapeutyczną i nie powinno spowodować wzrostu kosztów leczenia ChAD. Analiza minimalizacji kosztów dla porównania z kwetiapiną sugerują oszczędności w przypadku przechodzenia na asenapinę pacjentów stosujących olanzepinę. Jakkolwiek oszczędności mogą nie zostać osiągnięte w przypadku przechodzenia na asenapinę pacjentów przyjmujących tańsze terapie alternatywne.</p> <p>http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-asenapine-bipolar-july11</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Management Agency – PHARMAC 2012, Nowa Zelandia	Asenapina (Saphris)	<p>PTAC rekomenduje finansowanie asenapiny w ChAD typu I. Rekomendacja jest pozytywna pod warunkiem neutralności kosztowej asenapiny w stosunku do aripiprazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków. PTAC zaleca skierowanie wniosku do podkomisji zdrowia Publicznego celem opracowania szczegółowych kryteriów finansowania asenapiny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W leczeniu ostrej manii podstawę stanowią stabilizatory nastroju takie jak lit i walpronian sodu. Monoterapia lekami przeciwpsychotycznymi jest rzadko spotykana, leki te są raczej stosowane w terapii skojarzonej ze stabilizatorami nastroju w leczeniu podtrzymującym. Jednakże należy zwrócić uwagę, że wyniki prac przeglądowych porównujących pośrednio leki przeciwpsychotyczne i stabilizatory nastroju w leczeniu ostrej manii sugerują, że leki przeciwpsychotyczne mogą szybciej działać i potencjalnie być bardziej skuteczne.</p> <p>Dowody naukowe potwierdzające skuteczność asenapiny są średniej mocy i pochodzą z kilku badań o dobrej jakości. Wyniki badań wskazują na mniejszą skuteczność kliniczną asenapiny niż olanzepiny (McIntyre 2010, McIntyre 2009), jednakże zaobserwowane różnice były nieznaczne. Stosowanie asenapiny w porównaniu do olanzapiny było związane z wyższymi wskaźnikami objawów pozapiramidowych, ale wolniejszym tempem przyrostu masy ciała. Porównania pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę wskazują na porównywalną skuteczność asenapiny i kwetiapiny.</p> <p>Asenapina posiada korzystny stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu ChAD typu I oraz wykazuje przewagę nad stabilizatorami nastroju, należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie finansowane jest wiele alternatywnych form leczenia. Pewne wątpliwości może budzić również wpływ postaci asenapiny (podjęzykowa) oraz konieczności przyjmowania leku 2 razy dziennie na przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarza (compliance).</p> <p>Wg PTAC po objęciu asenapiny refundacją pacjenci, którzy osiągnęli stabilizację choroby w trakcie przyjmowania innych refundowanych terapii nie powinni zmieniać leczenia. U nowych pacjentów asenapina może być preferowana względem ziprasidonu, ale nie względem aripiprazolu. Asenapina nie powinna zastępować standardowych terapii, takich jak olanzapina, chyba, że istnieją obawy co do nadmiernego przyrostu masy ciała lub braku skuteczności.</p> <p>W ChAD korzyści ze stosowania asenapiny mogą odnieść pacjenci, u których niepowodzeniem zakończyło się stosowanie dwóch innych terapii, w tym risperidonu, kwetiapiny lub olanzapiny.</p> <p>http://www.pharmac.govt.nz/2012/10/19/2012-08%20PTAC%20Minutes.pdf</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące asenapiny w leczeniu epizodów manii w ChAD

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Monoterapia			Leczenie skojarzone			Ogólna rekomendacja			Rekomendacja	
			Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna	Pozytywna	Pozytywna z ogranicz.	Negatywna		
kliniczne	Polska	PTP 2012	+			+						ASN wprowadzona do leczenia jako kolejny lek przeciwpsychotyczny II generacji	
	Francja	Prescrire 2012									+	lek o mniejszej skuteczności a większym ryzyku wystąpienia zespołu neuroleptycznego; rekomendację sygnowano „nieakceptowalne”	
	Niemcy	AWMF 2012	+									rekomendacja stopnia zero dla monoterapii (użyto sformułowania: asenapina może być stosowana), oparta na badaniach RCT z wysokim ryzykiem błędu (krótkoterminowych)	
	Wielka Brytania	ELMMB 2012									+	Black Traffic Light Drugs - zalecenia dla leków z tej listy mogą wynikać z braku wystarczających dowodów klinicznych lub ze względu na odpowiednie alternatywy	
	Kanada	CANMAT ISBD 2013	+			+						skuteczność potwierdzona przez badania kliniczne pozwala na przesunięcie asenapiny w algorytmie leczenia ostrych epizodów manii do I linii	
	USA	VA/DoD 2010											jedynie wspomniano o asenapinie jako nowym leku
refundacyjne	Francja	HAS 2011	+			+						korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych	
	Irlandia	NCPE 2011										po dokonaniu szybkiego przeglądu (ang. rapid review) NCPE nie rekomenduje wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej	
	Szwecja	2012									+	wyższy koszt asenapiny w porównaniu do najtańszych na rynku atypowych leków przeciwpsychotycznych nie jest uzasadniony z medycznego punktu widzenia	
	Wielka Brytania	Anglia	NICE 2010										eksperti z NICE uznali, że nie ma potrzeby oceny technologii lekowej asenapina
			GMMMG 2010		+			+					jedynie leczenie ostrej fazy, bez leczenia podstawowego; niski priorytet – wg porównania pośredniego podobna skuteczność ASN i innych preparatów przeciwpsychotycznych II generacji, ale terapia znacznie kosztowniejsza niż generycznym risperidonem i olanzapiną
		Szkocja	SMC 2012								+	niewystarczająco wiarygodna analiza ekonomiczna wnioskodawcy	
	Kanada	CADTH CDEC 2012	+			+							ASN w terapii skojarzonej rekomendowana po niepowodzeniu terapii tańszymi atypowymi środkami przeciwpsychotycznymi; analiza kosztów-użyteczności ASN vs OLN: ASN tańsza i o lepszym profilu bezpieczeństwa
	Australia	PBAC 2011	+			+							nowa opcja terapeutyczna; analiza minimalizacji kosztów ASN vs QTP: oszczędności w przypadku przechodzenia na ASN pacjentów stosujących OLN
Nowa Zelandia	PHARMAC 2012		+			+						warunkiem neutralność kosztowa ASN w stosunku do aripirazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków	

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących asenapiny w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Polska rekomendacja PTP 2012 i kanadyjska CANMAT ISBD 2013 są pozytywne zarówno odnośnie monoterapii asenapiną jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym, pozytywna rekomendacja niemiecka AWMF 2012 odnosi się tylko do monoterapii.

Według ogólnych zaleceń stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) zawartych w polskiej rekomendacji „leczenie LPIIG, tak jak każde leczenie przeciwpsychotyczne, powinno być prowadzone długo, aż do uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, a często także poprawy współpracy chorego w leczeniu. Sam fakt uzyskania poprawy stanu chorego nie jest wystarczającym argumentem dla zaprzestania leczenia, gdyż ryzyko pogorszenia wpisane jest w naturę psychoz. Dlatego zaleca się kontynuowanie odpowiednio długo leczenia lekiem przeciwpsychotycznym, który przyniósł poprawę stanu chorego.”

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

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzą z 7 instytucji. Pozytywne zarówno odnośnie monoterapii asenapiną jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym są rekomendacje: francuska HAS 2011 (korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych), kanadyjska CADTH CDEC 2012 (ASN tańsza i o lepszym profilu bezpieczeństwa niż OLN) i australijska PBAC 2011 (nowa opcja terapeutyczna; oszczędności w przypadku przechodzenia na ASN pacjentów stosujących OLN). Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami to: brytyjska GMMM 2010 (jedynie leczenie ostrej fazy, bez leczenia podstawowego; niski priorytet) i nowozelandzka PHARMAC 2012 (warunkiem neutralność kosztowa ASN w stosunku do aripiprazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków). Szkocka rekomendacja SMC 2012 jest negatywna ze względu na niewystarczająco wiarygodną analizę ekonomiczną wnioskodawcy, szwedzka rekomendacja TLV 2012 - ze względu na brak medycznego uzasadnienia dla wyższego kosztu ASN w porównaniu do najtańszych na rynku atypowych leków przeciwpsychotycznych.

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

Brytyjski NICE (2010) nie podjął oceny leku, również irlandzki NCPE (2011) nie zalecił wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

11. Opinie ekspertów

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania asenapiny (Sycrest) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarant.	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>„Leczenie zespołów maniackalnych, zarówno umiarkowanych jak i ciężkich, z reguły wymaga stosowania leków przeciwpsychotycznych. Według standardów leczenia farmakologicznego (por. Jarema M – red. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, Via Medica, Gdańsk, 2011) umiarkowane i znacznie nasilone epizody manii muszą być leczona albo wyłącznie lekiem przeciwpsychotycznym, albo lekiem przeciwpsychotycznym połączonym z lekiem normotymicznym. Dobór takiego leku zależy od stanu klinicznego, i wymaga uwzględnienia nie tylko obecności i nasilenia objawów maniackalnych, ale też oceny stanu somatycznego pacjenta (współwystępujących schorzeń) i tolerancji dotychczasowego leczenia. Dlatego możliwość zastosowania asenapiny, której skuteczność wobec zespołów maniackalnych została udowodniona, jest wskazane.”</p>	<p>„Nie znam takich argumentów.”</p>	<p>„Dostępność ocenianej technologii poszerzy możliwości terapeutyczne dla pacjentów cierpiących z powodu zespołów maniackalnych.”</p>
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>„Jako lek przeciwpsychotyczny nowej generacji, asenapina ma niewielki zakres działań niepożądanych w porównaniu z innymi lekami tej grupy. Potwierdzono jej skuteczność w w leczeniu umiarkowanych i ciężkich stanów maniackalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej I typu. Lek ten może być stosowany podjęzykowo co ułatwia jego stosowanie w przypadku pacjentów gorzej współpracujących. Wspomniany profil działań niepożądanych jest niewielki. Szczególne znaczenie ma brak działania depresyjnego co nie stwarza ryzyka zmiany fazy na depresyjną. Lek nie powoduje też ubocznych objawów pozapiramidowych, metabolicznych i hiperprolaktynemii.”</p>	<p>„Dostępna jest znaczna grupa leków o działaniu przeciwmaniackalnych finansowana ze środków publicznych takich jak leki normotymiczne: lit walproiniany, karbamazepina ,okskarbamazepina. Leki przeciwpsychotyczne i przeciwmaniackalne takie jak:haloperidol flupentiksol, lewomepromazyna, pernazyna i nowej generacji: olanzapina, kwetiapina, aripiprazol.”</p>	<p>„Ze względu na bezpieczeństwo stosowania i potwierdzoną skuteczność kliniczną lek może stanowić istotną pomoc w leczeniu zespołów maniackalnych o średnim i ciężkim nasileniu, w przypadku niepowodzenia terapii lekami normotymicznymi oraz lekami pierwszego wyboru na podstawie Standardów postępowania opracowanych w Polsce.”</p>
<p>[zgłoszono konflikt interesów]</p>	<p>„Asenapina jest lekiem neuroleptycznym (przeciwpsychotycznym) nowej generacji wykazującym działanie terapeutyczne w umiarkowanych i ciężkich stanach maniackalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I. Lek przejawia łagodny profil objawów ubocznych (nie powoduje istotnych objawów pozapiramidowych, metabolicznych, antycholinergicznych, hiperprolaktynemii), nie ma działania pro-depresyjnego. Stosowany jest podjęzykowo, co może być korzystne dla osób mających kłopoty z połykaniem.”</p>	<p>„Obecnie dostępnych jest szereg uznanych leków o działaniu przeciwmaniackalnym finansowanych ze środków publicznych (leki normotymiczne I generacji: lit, walproiniany, karbamazepina, leki neuroleptyczne typowe: haloperidol, leki neuroleptyczne atypowe – olanzapina, kwetiapina, aripiprazol).”</p>	<p>„Asenapina stanowi cenne uzupełnienie leków o działaniu przeciwmaniackalnym. Wykazuje znaczny stopień skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania. Uważam, że może być finansowana ze środków publicznych dla leczenia umiarkowanych i ciężkich epizodów maniackalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 08.02.2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.02.2013 r., pismo znak: MZ-PLR-460-14491-147/MP/13, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust. 1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych

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

we wskazaniu **leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii**. Proponowany sposób finansowania: leki refundowane dostępne w aptece na receptę, poziom odpłatności: ryczałt.

Preparat Sycrest został zarejestrowany w procedurze centralnej 01.09.2010 r. Wg ChPL „Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniакаlnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych” (w ChPL nie odniesiono się do linii leczenia). Dawkowanie w monoterapii: 10 mg 2x/dobę, dawka może zostać zmniejszona do 5 mg 2x/dobę; w leczeniu skojarzonym: początkowa dawka 5 mg 2x/dobę, dawka może zostać zwiększona do 10 mg 2x/dobę.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Asenapina należy do leków przeciwpsychotycznych II generacji (atypowych neuroleptyków) podobnie jak: olanzapina, aripiprazol i kwetiapina, które wnioskodawca wybrał jako komparatory. Analitycy Agencji nie mieli możliwości przytoczenia w niniejszej AWA uzasadnienia wnioskodawcy co do wyboru komparatorów, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dokumentu zawierającego analizę problemu decyzyjnego (APD), pomimo powoływania się na ten dokument w analizie klinicznej „Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.” [AKL] Brak ten skutkuje utrudnioną weryfikacją założeń przyjętych przez autorów analizy wnioskodawcy. Proponowane komparatory są wymieniane jako technologie alternatywne wynikające z odnalezionych przez analityków Agencji wytycznych praktyki klinicznej. Również opinie ekspertów klinicznych potwierdzają wnioski z przeglądu wytycznych.

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

Skuteczność kliniczna

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

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

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

W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) zaobserwowano:

- **większą szansę** wystąpienia **odpowiedzi** na leczenie po 12 tyg. ($OR_{95\%CI} = 1,75 [1,11; 2,74]$);
- **większą szansę** przejścia w fazę **remisji** choroby po 3 i 12 tyg. (odpowiednio: $OR_{95\%CI} = 1,85 [1,12; 3,05]$; $OR_{95\%CI} = 1,77 [1,12; 2,81]$);
- **poprawę** kontroli objawów manii:
 - w skali oceniającej nasilenie objawów manii (YMRS) po 2, 3 i 12 tyg. (odpowiednio $MD_{95\%CI} = -2,50 [-4,44; -0,56]$; $MD_{95\%CI} = -2,40 [-4,62; -0,18]$; $MD_{95\%CI} = -2,96 [-5,49; -0,43]$),
 - w skali oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej (CGI-BP) po 3 i 12 tyg. terapii - w domenie mania (odpowiednio: $MD_{95\%CI} = -0,33 [-0,59; -0,07]$; $MD_{95\%CI} = -0,50 [-0,82; -0,18]$) jak również w domenie ogólny przebieg ChAD (odpowiednio: $MD_{95\%CI} = -0,30 [-0,55; -0,05]$; $MD_{95\%CI} = -0,35 [-0,66; -0,05]$),
- **większą poprawę** wyniku w kwestionariuszu oceny jakości życia (SF-36) w komponentcie psychicznym ($MD_{95\%CI} = 5,22 [1,55; 8,88]$) i **pogorszenie** w komponentcie fizycznym ($MD_{95\%CI} = -2,52 [-4,91; -0,13]$) po 3 tyg., natomiast **brak różnic** po 12 tyg.;
- **brak istotnych statystycznie różnic**: w częstości wystąpień **pogorszenia manii** i **depresji** po 12 tyg. terapii, w kontroli objawów depresji raportowanych w skali oceny nasilenia objawów ChAD (CGI-BP-S), depresji (MADRS) oraz skłonności samobójczych (ISST), w zakresie średniej zmiany wyniku w skali oceny satysfakcji z życia (Q-LES-Q) po 3 i 12 tyg.

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

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

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa obejmuje wyniki badań dla stosowania ASN w terapii złożonej oraz monoterapii. W badaniu APOLLO 12 dla porównania ASN + LN (Li lub VP) vs PLC + LN (Li lub VP) zanotowano statystycznie istotną **większą częstość** występowania:

- **zdarzeń niepożądanych** uznanych za **powiązane** z przyjmowaną terapią (50% vs 37%, $OR_{95\%CI} = 1,68 [1,08; 2,61]$),

- **wzrostu masy ciała** (5% vs 1%, $OR_{95\%CI} = 8,80 [1,09; 71,19]$), w tym **wzrostu masy ciała $\geq 7\%$** (20% vs 5%, $OR_{95\%CI} = 4,26 [1,96; 9,27]$), jak również **większy średni wzrost masy ciała** ($MD_{95\%CI} = 1,60 [0,85; 2,35]$).

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

Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny **niższy** poziom trójglicerydów ($MD_{95\%CI} = -37,20 [-58,76; -15,64]$) oraz **większy wzrost** poziomu glukozy na czczo ($MD_{95\%CI} = 92 [2,22; 16,18]$). Natomiast wpływ na poziom cholesterolu i prolaktyny był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami.

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

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

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

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wyniki porównań **monoterapii** ASN vs PLC (ARES 3a, 3b) były porównywalne z wynikami dla terapii skojarzonej (APOLLO). Poza tym w badaniu ARES 9 wykazano **non-inferiority ASN względem OLN** (ASN nie jest gorsza od OLN), wskazując korzyści ze stosowania technologii wnioskowanej: wydaje się, że ASN rzadziej niż olanzapina powoduje przyrost masy ciała (różnica istotna statystycznie). Według badania ARES 40 monoterapia asenapiną była **dobrze tolerowana** po 52 tyg. stosowania, a długoterminowa skuteczność leczenia została utrzymana.

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane według ChPL podczas leczenia asenapiną to: senność, niepokój i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zgłaszano często zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonię, akatyzję, dyskinezę, parkinsonizm, sedację, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipostezję w obrębie jamy ustnej, sztywność mięśni i zmęczenie. Poza tym odnotowano ciężkie reakcje alergiczne i oraz potencjalne ryzyko wystąpienia pęcherzy, owrzodzeń i nadżerek w obrębie jamy ustnej podczas terapii asenapiną (FDA 2011), a także podejrzewa się zwiększone ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej (ŻChZZ) podczas terapii lekami neuroleptycznymi (MHRA 2009).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

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

Autorzy AE wnioskodawcy dokonali zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych, oraz oszacowali współczynniki kosztów-efektywności, bez szacowania współczynników inkrementalnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w 12 tygodniowym

horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, koszty hospitalizacji oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Pominięto koszty leczenia, jak również wpływ na jakość życia działań niepożądanych, dla których nie wykazano różnic w częstości występowania dla poszczególnych terapii (uwzględniono wzrost masy ciała, przyjmując niższą wartość użyteczności tego stanu).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości. Największy wpływ na wnioskowanie z analiz jednokierunkowych miało założenie odnośnie [REDAKTOWANE]

Nie stwierdzono błędów w założeniach oraz wartościach zmiennych wprowadzonych do modelu wnioskodawcy, które miałyby wpływ na wnioskowanie.

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

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

[REDAKTOWANE] natomiast z perspektywy poszerzonej: [REDAKTOWANE]

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sycrest (asenapina) w terapii skojarzonej, w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (definiowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub nietolerancja leku). Z powodu braku szczegółowych danych autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili oszacowanie w dwóch opcjach – populacyjnej oraz sprzedażowej. Opcja populacyjna uwzględnia populację pacjentów po niepowodzeniu leczenia olanzapiną, aripiprazolem lub kwetiapiną (we wniosku refundacyjnym brak doprecyzowania odnośnie wcześniejszej terapii), lecz z powodu brak precyzyjnych danych wydaje się być opcją obciążoną większą możliwością błędu niż opcja sprzedażowa, dlatego przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do opcji sprzedażowej. Należy zwrócić uwagę, że opcja sprzedażowa nie ogranicza stosowania asenapiny do pacjentów po niepowodzeniu leczenia – brak w niej wyszczególnienia linii leczenia). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent), w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015).

Dane sprzedażowe przedstawione przez NFZ (refundacja apteczna poszczególnych substancji czynnych) wydają się spójne z danymi wykorzystanymi przez autorów AE wnioskodawcy. W wariantcie podstawowym analizy autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że asenapina [REDAKTOWANE], udziały w rynku estymowano na podstawie historycznych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Uwzględniono jedynie koszty leków. Przyjęto założenie, że dzienny koszt terapii asenapiną będzie taki sam bez względu na jednakową cenę dawki 5 i 10 mg – zgodnie z wnioskami refundacyjnymi. Należy zwrócić uwagę, że założenie takie prawdziwe jest jedynie z perspektywy NFZ (w przypadku perspektywy poszerzonej ceny poszczególnych dawek będą się różniły z powodu dopłaty pacjenta różnicy w cenie leku i limitu finansowania). Przyjęto, że asenapina utworzy nową grupę limitową, w której podstawę limitu będzie wyznaczać opakowanie 10 mg x 60 tabl. Wnioski o objęcie refundacją dotyczą jedynie 2 rodzajów preparatu leczniczego Sycrest (5mg x 60 tabl. oraz 10mg x 60 tabl.), natomiast autorzy BIA wnioskodawcy szacują udziały w rynku dla wszystkich dostępnych w Polsce prezentacji preparatu Sycrest (5mg x 20 tabl., 5mg x 60 tabl., 5mg x 100 tabl. oraz 10mg x 20 tabl., 10mg x 60 tabl., 10mg x 100 tabl.) na podstawie danych sprzedażowych z okresu IX 2011 – IV 2012, kiedy Sycrest nie był refundowany. Pominięto fakt, że jedynie 2 spośród 6 prezentacji leku mogą zostać objęte pozytywną decyzją o refundacji, co na pewno wpłynie w znaczący sposób na ich udziały w rynku. Przyjęcie takiego założenia najprawdopodobniej nie wpłynie znacząco na szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego (płatnik ponosi koszty jedynie do wysokości limitu minus wartość ryczałtu), jednak z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego założenia może prowadzić do znacznych odstępstw (wartość dopłaty powyżej limitu finansowania najprawdopodobniej będzie miała dla pacjenta kluczowe znaczenie podczas wyboru leku).

Jednokierunkowe analizy wrażliwości w opcji sprzedażowej nie wskazały na zmianę wnioskowania z analizy w przypadku modyfikowania testowanych parametrów analizy. Największy wpływ na zmienność wyników miały założenia odnośnie [REDAKTOWANE].

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

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

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne pochodzą z 7 instytucji. Pozytywne zarówno odnośnie monoterapii asenapiną jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym są rekomendacje: francuska HAS 2011 (korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych), kanadyjska CADTH CDEC 2012 (ASN tańsza i o lepszym profilu bezpieczeństwa niż OLN) i australijska PBAC 2011 (nowa opcja terapeutyczna; oszczędności w przypadku przechodzenia na ASN pacjentów stosujących OLN). Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami to: brytyjska GMMMG 2010 (jedynie leczenie ostrej fazy, bez leczenia podstawowego; niski priorytet) i nowozelandzka PHARMAC 2012 (warunkiem neutralność kosztowa ASN w stosunku do aripirazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków). Szkocka rekomendacja SMC 2012 jest negatywna ze względu na niewystarczająco wiarygodną analizę ekonomiczną wnioskodawcy, szwedzka rekomendacja TLV 2012 - ze względu na brak medycznego uzasadnienia dla wyższego kosztu ASN w porównaniu do najtańszych na rynku atypowych leków przeciwpsychotycznych.

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

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. AE [redacted] Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza ekonomiczna [redacted]
2. AKL [redacted] Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza kliniczna. [redacted]
3. AKL_Aneks [redacted] Asenapina w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Aneks. [redacted]
4. AWMF 2012 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen Langversion 1.4. 2012. AWMF Register Nr. 038/018 . http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-019l_S3_Bipolare_Stoerungen_2012-09.pdf
5. Ayer 2008 Ayer DW, Jayathilake K, Meltzer HY. The InterSePT suicide scale for prediction of imminent suicidal behaviors. *Psychiatry Research*. 2008; 161(1):87–96.
6. BAP 2009 Goodwin GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23(4) (2009) 346–388 http://www.bap.org.uk/pdfs/Bipolar_guidelines.pdf
7. BIA [redacted] Asenapina w terapii skojarzonej w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. [redacted]
8. BIA_Aneks [redacted] Aneks analizy wpływu na budżet. Zestawienie parametrów analizy. [redacted]
9. BPSG 2006 British Psychological Society and Gaskell. *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. 2006.
10. CADTH CDEC 2012 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Drug Expert Committee (CDEC). Comon Drug Review. ASENAPINE (Saphris – Lundbeck Canada Inc.). Indications: Schizophrenia and Bipolar I Disorder. 2012 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Saphris-001-June%2018_2012.pdf
11. CANMAT ISBD 2013 Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12025/pdf>
12. ChPL_Sycrest http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
13. Cipriani 2011 Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9799):1306–1315.
14. ELMMB 2012 Interface+. A monthly medicines and prescribing bulletin for healthcare professionals in East Lancashire focusing on new therapies. March/April 2012 Issue: 120 <http://www.elmmb.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=50389&type=Full&servicetype=Attachment>
East Lancashire Medicines Management Board. Black Traffic Light Drugs (Not Recommended for Use) <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/black-traffic-light-drugs/>
15. Faravelli 1990 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.
16. FDA 2008 Adverse Events Reporting System (AERS). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm085916.htm> (24.5.2012).
17. FDA 2011 FDA Drug Safety Communication: Serious allergic reactions reported with the use of Saphris (asenapine maleate). 01.09.2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270243.htm> (24.5.2012).

18. FDA 2011a Adverse Events Reporting System (AERS). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm270938.htm> (24.5.2012)
19. Ghaemi 2001 Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *Journal of psychiatric practice*. 2001; 7(5):287–297
20. GMMMG 2010 Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG). The Interface Prescribing & New Therapies Subgroup. Asenapine (Sycrest®) for the treatment of manic episodes in adult patients with bipolar I disorder. 27th March 2012. http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/IPNTS%20recom_mendation%20asenapine.pdf
21. HAS 2011 Haute Autorite de Sante (HAS). SYCREST 10 mg, comprimé sublingual. 02 novembre 2011 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1146484/sycrest?xtmc=&xtrc=5
22. Hirschfeld 2000 Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *The American journal of psychiatry*. 2000; 157(11):1873–1875
23. ICD-10 2011 <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (26.9.2011).
24. IPiN 2009 Roczniki Statystyczne Zakładu Organizacji Ochrony Zdrowia Instytutu Psychiatrii i Neurologii. http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/index.html
25. Jiloha 2010 R.C. Jiloha, M.S. Bhatia. *Psychiatry for general practitioners*. 2010
26. Judd 2002 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.
27. Judd 2003 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.
28. Kay 2006 Jerald Kay, Allan Tasman. *Essentials of Psychiatry*. 2006
29. Mantere 2004 Mantere O, Suominen K, Leppämaäki S, et al. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS), 2004.
30. McIntyre 2009a McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(7):673–686; Corrigendum: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disorders*. 12:350; Corrigendum 2: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disord*. 11:673–686.
31. McIntyre 2009b McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(8):815–826.
32. McIntyre 2010a McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 122(1-2):27–38.
33. McIntyre 2010b McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 126(3):358–365.
34. MHRA 2009 Antipsychotics: risk of venous thromboembolic events : MHRA. 01.06.2009. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087938> (25.5.2012).
35. Namjoshi 2004 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.
36. NCPE 2011 National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Asenapine (Sycrest®) for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar I disorder in adults. Rapid Review 06/09/2011 <http://www.ncpe.ie/drugs/asenapine-sycrest/>
37. NICE 2003 Guidance on the use of electroconvulsive therapy, technology Appraisal No. 59 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/59ectfullguidance.pdf>
38. NICE 2006 Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38. 2006 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38fullguideline.pdf>
39. NICE 2010 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Batch 15 block scoping report. http://www.nice.org.uk/ourguidance/niceguidancebytype/technologyappraisals/proposedappraisals/blocks_copingreports.jsp?domedia=1&mid=CD254341-19B9-E0B5-D4A60C373680F611

40. Osby 2001 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.
41. PBAC 2011 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Asenapine, sublingual wafer, 5 mg and 10 mg (as maleate), Saphris®. 2011
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-asenapine-bipolar-july11>
42. Perlis 2006 Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006; 67(4):509–516.
43. PHARMAC 2012 Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). PTAC meeting held 2 & 3 August 2012
<http://www.pharmac.govt.nz/2012/10/19/2012-08%20PTAC%20Minutes.pdf>
44. Pini 2005 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.
45. Post 2003 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.
46. Prescrire 2012 Asenapine - A less effective, yet, more dangerous neuroleptic! *Prescrire International* October 2012: 21 (131): 229-232. Translated from *Rev Prescrire* April 2012; 32 (342): 255-1/255-6
<http://english.prescrire.org/en/027644146C7B488BB55176D02FA4E41C/Download.aspx>
47. PTP 2011 Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Wytyczne w sprawie stosowania aripirazolu, kwetiapiny, olanzapiny w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Polska* 2011, tom XLV, numer 2
http://www.psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_2_2011/AktualnosciWytyczne_PP2_2011.pdf
48. PTP 2012 Polskie Towarzystwo Psychiatryczne. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. *Psychiatria Polska* 2012, tom XLVI, numer 2
http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf
49. Rendell 2003 Rendell JM, Gijssman HJ, Keck P, et al. Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003; (3):CD004040.
50. Rybakowski 2004 Rybakowski J, Suwalska A, Lojko D, et al. [Frequency of bipolar affective disorders among depressive outpatients treated by psychiatrists]. *Psychiatria polska*. 2004; 38(2):203–216
51. Rybakowski 2004 Rybakowski J, Suwalska A, Łojko D, et al. Częstość występowania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych wśród chorych na depresję leczonych przez psychiatrów w warunkach ambulatoryjnych, 2004.
52. Sachs 2004 Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004; 6(3):213–223.
53. Samalin 2013 Samalin L, Charpeaud T, Llorca P-M, Asenapina in bipolar I disorder: evidence and place in patient management, *Therapeutic Advance in Chronic Disease*, 2013, 4(1): 5-14.
54. Scherk 2007 Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry*. 2007; 64(4):442–455.
55. SMC 2012 Scottish Medicines Consortium (SMC). asenapine 5mg, 10mg sublingual tablet (Sycrest) SMC No.(762/12)
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine_Sycrest_FINAL_February_2012_amended_080312-25.06.12.pdf
56. Spearing 1997 Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*. 1997; 73(3):159–171.
57. Szádóczy 1998 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.
58. Szegedi 2012 Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as Adjunctive Treatment for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder: Results of a 12-Week Core Study and 40-Week Extension. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(1):46–55.
59. ten Have 2002 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.
60. TLV 2012 Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket – (TLV).1407/2011 Sycrest. 2012-03-22
http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2012/bes120322-sycrest.pdf

61. Tohen 2002 Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(1):62–69.
62. Tohen 2008 Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2008; 192(2):135–143.
63. VA/DoD 2010 VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults (BD). Version 2.0 – 2010. http://www.healthquality.va.gov/bipolar/bd_306_sum.pdf
64. Vieta 2008 Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(10):1316–1325.
65. Weissmann 1996 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.
66. Wright 2005 Wright P., Stern J., Phelan M., pod red. Rybakowski J., Rybakowski F., “Sedno, Psychiatria” Tom 1, wyd 2., Elsevier Urban & Partner Wrocław 2005
67. Yatham 2007 Yatham LN, Vieta E, Young AH, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22(4):212–220.

Korespondencja

koresp_13.02.05_zlecenie_MZ_Sycrest

koresp_12.10.30_wnioskodawca_wnioski_ref_Sycrest_5mg_10mg

koresp_12.12.17_wnioskodawca_wniosek_ref_Sycrest_5mg_uzupeln

koresp_12.12.17_wnioskodawca_wniosek_ref_Sycrest_10mg_uzupeln

koresp_13.02.27_MZ_wezwanie_firmy_do_uzupelnien_min_Sycrest

koresp_13.03.08_wnioskodawca_przekazanie_uzupelnien_min

koresp_13.03.14_MZ_przekazanie_uzupelnien_min_Sycrest

koresp_13.03.28_NFZ_dane_Sycrest

koresp_13.04.02_wnioskodawca_tajemnica_przeds_mail_cz1

koresp_13.04.03_wnioskodawca_tajemnica_przeds_mail_cz2

opinia_eksp_13.03.05_ [REDACTED]

opinia_eksp_13.02.27_ [REDACTED]

opinia_eksp_13.03.27_ [REDACTED]

14. Załączniki

Zal. 1. AKL_asenapina_ [REDACTED]

Zal. 2. AKL_ANEKS_asenapina_ [REDACTED]

Zal. 3. AE_asenapina_ [REDACTED]

Zal. 4. BIA_asenapina_ [REDACTED]

Zal. 5. BIA_ANEKS_asenapina_ [REDACTED]

Zal. 6. AR_asenapina_ [REDACTED]