



**Rekomendacja nr 43/2013**

**z dnia 15 kwietnia 2013 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Sycrest (asenapina), 5 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146 oraz 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.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowisk Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa, że asenapina jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Dowody naukowe o skuteczności klinicznej pochodzą z badań randomizowanych, choć brak jest badań bezpośrednio porównujących asenapinę ze skutecznością działania wybranych komparatorów – olanzapinę, aripiprazolem oraz kwetiapinę. Badania, o których mowa powyżej wskazują na większą szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie po 12 tyg., większą szansę przejścia w fazę remisji choroby po 3 i 12 tyg., poprawę kontroli objawów manii dla porównania asenapiny w skojarzeniu z lekiem normotymicznym z placebo w skojarzeniu z lekiem normotymicznym.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ciężkich działań niepożądanych uznanych za związane ze stosowaniem asenapiny w bezpośrednim porównaniu z placebo oraz w zestawieniu wyników dla wybranych komparatorów.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją leku Sycrest w ramach wspólnej grupy limitowej olanzapiny doustnej.



## Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

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

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

Zgodnie z wnioskiem lek miałby być umieszczony w nowej grupie limitowej i wydawany pacjentom na receptę z odpłatnością ryczałtową. Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE], bez rozróżnienia na dawkę leku w opakowaniu.

## Problem zdrowotny

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) to zaburzenie polegające na cyklicznych zmianach nastroju ze stanów skrajnie pobudzonych (mania) do stanów depresyjnych, z występującymi pomiędzy nimi okresami remisji.

ChAD u większości pacjentów ma przebieg przewlekły, z nawrotami, których liczba wynosi średnio 10 w ciągu całego życia. Do przyczyn zwiększonej śmiertelności w populacji obciążonej ChAD (ryzyko zgonu 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej) zalicza się: schorzenia somatyczne (cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe), samobójstwa oraz konsekwencje uzależnienia od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych.

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.

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

Za skuteczną metodę leczenia zaburzeń nastroju, zgodnie z wytycznymi NICE 2003, są uznawane elektrowstrząsy (EW). Stosuje się również metody terapii psychicznej (psychoedukacja, terapia interpersonalna, terapia kognitywna).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania leku Sycrest 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  $\alpha$ 2-adrenergiczne.

Preparat Sycrest został zarejestrowany w procedurze centralnej 01.09.2010 roku. Według ChPL wskazaniem do stosowania leku jest leczenie od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych. Brak jest odniesienia do linii leczenia uwzględnionej we wnioskowanym wskazaniu.

### Alternatywne technologie medyczne

Asenapina należy do leków przeciwpsychotycznych II generacji (atypowych neuroleptyków) podobnie jak: olanzapina, aripiprazol i kwetiapina.

Według 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 analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa asenapiny (ASN) stosowanej w terapii skojarzonej z lekiem normotymicznym (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). Jakość badania oceniono na 3 punkty w skali JADAD. Populacja tego badania różni się od wnioskowanej, gdyż obejmuje również pacjentów z epizodami mieszanymi, sprecyzowano również rodzaj leku przyjmowanego przed terapią ASN, natomiast we wniosku refundacyjnym brak doprecyzowania rodzaju wcześniejszej terapii. Wyniki badania zestawiono z wynikami badań 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.

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

- 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:
  - na podstawie oceny nasilenia objawów manii (skala YMRS) po 2, 3 i 12 tyg. (odpowiednio  $MD_{95\%CI} = -2,50 [-4,44; -0,56]$ ;  $MD_{95\%CI} = -2,40 [-4,62; -0,18]$ ;  $MD_{95\%CI} = -2,96 [-5,49; -0,43]$ ),
  - na podstawie oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej (skala 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., zaś po 12 tyg. brak różnic;

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie: częstości wystąpień pogorszenia manii i depresji po 12 tyg. terapii, kontroli objawów depresji raportowanych w skali oceny nasilenia objawów ChAD (CGI-BP-S), depresji (MADRS) oraz skłonności samobójczych (ISST), 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 w długoterminowym okresie terapii (łącznie 52 tyg.) z tytułu stosowania asenapiny w terapii dodanej do Li lub VP w porównaniu PLC, również w skojarzeniu z LN. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla żadnego z wyżej wymienionych punktów końcowych. Terapia skojarzona ASN + Li lub VP była dobrze tolerowana w dłuższym okresie obserwacji.

Badania dotyczące 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), znacznie różniły się okresem trwania terapii w stosunku do badania technologii wnioskowanej (12 tyg. vs 6 tyg.) co mogło mieć wpływ na wyniki analizy. Jednak 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.

### Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### Bezpieczeństwo stosowania

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

- większą częstość zdarzeń niepożądanych uznanych za powiązane z przyjmowaną terapią (50% vs 37%,  $OR_{95\%CI} = 1,68 [1,08; 2,61]$ ),
- większą częstość 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 ( $MD_{95\%CI} = 1,60 [0,85; 2,35]$ ).
- niższy poziom trójglicerydów ( $MD_{95\%CI} = -37,20 [-58,76; -15,64]$ )
- większy wzrost poziomu glukozy na czczo ( $MD_{95\%CI} = 92 [2,22; 16,18]$ )

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla częstości występowania objawów pozapiramidowych, średniej zmiany w skalach oceny nasilenia objawów pozapiramidowych, objawów metabolicznych oraz pozostałych działań niepożądanych (w tym ciężkich), wpływu na poziom cholesterolu i prolaktyny.

Wyniki dla fazy rozszerzonej (APOLLO 40) wskazują na brak różnic istotnych 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 przeciwieństwie do wyników dla porównania ASN z PLC, w badaniach dotyczących porównania technologii alternatywnych z placebo nie odnotowano wzrostu częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz raportowano wzrost poziomu trójglicerydów na czczo dla OLN + CRB. Natomiast podobnie jak w badaniu dotyczącym technologii wnioskowanej, zaobserwowano większą częstość wzrostu masy ciała (oraz większy średni wzrost masy ciała) dla stosowania olanzapiny oraz kwetiapiny w skojarzeniu z lekiem normotymicznym. Należy zaznaczyć, 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.).

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 i badanie ARES 40 (McIntyre 2010b) ukierunkowane na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ASN i OLN.

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, że ASN nie jest gorsza od OLN (*non-inferiority*), wskazując korzyści ze stosowania asenapiny pod kątem istotnie statystycznie rzadziej występującego przyrostu masy ciała niż przy OLN. Badanie ARES 40 potwierdza, że monoterapia asenapiną była dobrze tolerowana po 52 tyg. stosowania, a długoterminowa skuteczność leczenia została utrzymana.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych podczas leczenia asenapiną zalicza się: senność, niepokój i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej. Do częstych działań niepożądanych należą zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, dystonia, akatyzja, dyskineza, parkinsonizm, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, hipostezja 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 podczas terapii lekami neuroleptycznymi (MHRA 2009).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania asenapiny w terapii skojarzonej z litem, w porównaniu z terapią olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną skojarzoną z litem u osób z umiarkowanym lub ciężkim epizodem manii w przebiegu ChAD typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – monoterapią olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną.

Populacja docelowa we wniosku jest szersza od populacji przyjętej przez autorów analizy wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę na definicję populacji docelowej, odnoszącą się do osób dorosłych, będących w trakcie umiarkowanych lub poważnych epizodów maniakalnych związanych z ChAD typu I, po niepowodzeniu monoterapii olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiną lub wykazujących nietolerancję ww. substancji, wymagających 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 po nieskutecznej terapii lekami normotymicznymi – a nie lekami przeciwpsychotycznymi II generacji.

Analiza ekonomiczna polegała na zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych oraz oszacowaniu współczynników 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. Przeprowadzono analizę probabilistyczną oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości. Największy wpływ na wnioskowanie z analiz jednokierunkowych miało założenie odnośnie

Wartości współczynnika kosztów-użyteczności (CUR) z perspektywy płatnika publicznego dla poszczególnych terapii przedstawiają się następująco:

- asenapina [REDAKTOWANE],
- olanzapina [REDAKTOWANE],
- arypiprazol [REDAKTOWANE],
- kwetiapina [REDAKTOWANE].

Natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) wartości współczynnika CUR wynoszą:

- asenapina [REDAKTOWANE],
- olanzapina [REDAKTOWANE],
- arypiprazol [REDAKTOWANE],
- kwetiapina [REDAKTOWANE].

Zgodnie z powyższymi wyliczeniami, komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku efektów do poniesionych kosztów jest olanzapina.

Przyjmując założenie o stosowaniu przez pacjenta 2 tabletek dziennie, bez względu na dawkę oraz przy założeniu takiej samej ceny dla dawek 5 i 10 mg, ceny zbytu netto przy których koszt stosowania asenapiny nie jest wyższy niż koszt technologii refundowanej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania – olanzapiny (zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji z 12 maja 2011 roku, wynoszą odpowiednio:

a) z perspektywy NFZ:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

b) z perspektywy poszerzonej:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

Zgodnie z zapisami art. 13 ustawy z 12 maja 2011 roku o refundacji, cena progowa zbytu netto dla leku Sycrest dla obydwu dawek wnioskowanych powinna wynosić odpowiednio: z perspektywy NFZ – [REDAKTOWANE] zaś z perspektywy poszerzonej – [REDAKTOWANE].

**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).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent), w 3-letnim horyzoncie czasowym (2013-2015). Scenariusze wzięte pod uwagę to:

- scenariusz aktualny – brak refundacji asenapiny;
- scenariusz prognozowany – pozytywna decyzja o refundacji.

Oszacowania w analizie opierają się na dwóch opcjach:

- opcja populacyjna - uwzględnia populację pacjentów po niepowodzeniu leczenia olanzapiną, arypiprazolem lub kwetiapiiną,
- opcja sprzedażowa - nie ogranicza stosowania asenapiny do pacjentów po niepowodzeniu leczenia, brak w niej wyszczególnienia linii leczenia.

Z powodu braku precyzyjnych danych opcja populacyjna może być obarczona większą możliwością błędu niż opcja sprzedażowa, dlatego przedstawione poniżej wyniki odnoszą się do opcji sprzedażowej.

Wariant podstawowy opiera się na założeniu, że asenapina [REDAKTOWANE]. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków, przy założeniu, że dzienny koszt terapii asenapiną będzie taki sam bez na dawkę ASN (ze względu na jednakową cenę dawki 5 i 10 mg). Założenie takie prawdziwe jest jedynie z perspektywy NFZ, ponieważ 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 oszacowania przeprowadzono dla udziałów w rynku dla wszystkich dostępnych w Polsce dawek i opakowań preparatu Sycrest, bez uwzględnienia zmian udziałów po pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanych leków. Przyjęcie takiego założenia najprawdopodobniej nie wpłynie znacząco na szacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego, jednak z perspektywy pacjenta przyjęcie takiego założenia może prowadzić do znacznych odstępstw, gdyż wysokość dopłaty powyżej limitu finansowania najprawdopodobniej będzie warunkowała wybór 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 koszty inkrementalne związane z pozytywną decyzją o refundacji asenapiny, co z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE], natomiast z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) odpowiednio: [REDAKTOWANE]

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

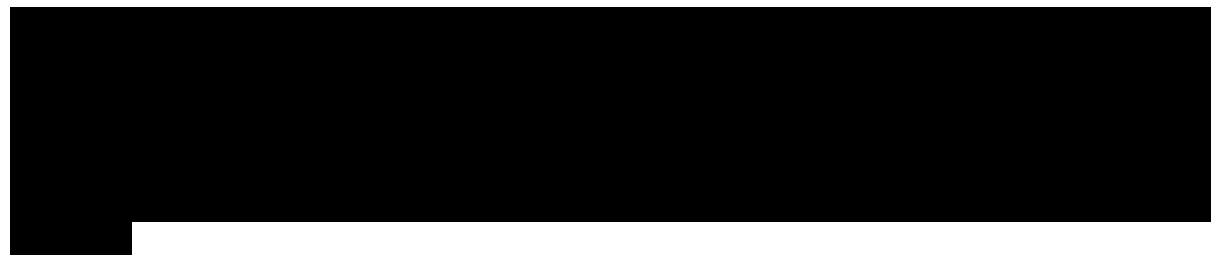
Celem analizy było wskazanie oszczędności umożliwiających pokrycie wydatków związanych z refundacją preparatu Sycrest we wskazaniu leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zdefiniowanym jako brak poprawy, nasilenie się objawów w okresie dwóch tygodni stosowania leku lub nietolerancja leku.

W tym celu wnioskodawca proponuje [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

– [REDAKTOWANE]



W opinii Agencji przyjęte założenia dotyczące [redacted] mogą z dużym prawdopodobieństwem nie zostać spełnione, co wpływa bezpośrednio na wielkość szacowanych oszczędności.

### **Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania asenapiny we wskazaniu leczenia 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. Rekomendacja niemiecka AWMF 2012 pozytywnie odnosi się tylko do monoterapii.

Francuska rekomendacja Prescrire 2012 i brytyjska ELMMB 2012 są negatywne. Prescrire stoi na stanowisku, że asenapina to lek o mniejszej skuteczności a większym ryzyku wystąpienia zespołu neuroleptycznego niż interwencje alternatywne, natomiast ELMMB uznał asenapinę za jeden z leków, dla których brak jest wystarczających dowodów klinicznych lub istnieją odpowiedniejsze alternatywy. W amerykańskiej rekomendacji VA/DoD 2010 jedynie wspomniano o asenapinie jako o nowym leku.

Odnaleziono również 7 rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanej technologii.

Pozytywne zarówno odnośnie monoterapii asenapiną jak i stosowania asenapiny w leczeniu skojarzonym są rekomendacje:

- francuska HAS 2011, wskazująca na korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka działań niepożądanych asenapiny,
- kanadyjska CADTH CDEC 2012, określająca ASN jako tańszą opcję terapii i o lepszym profilu bezpieczeństwa niż OLN,
- australijska PBAC 2011, uznająca ASN za nową opcję terapeutyczną i niosącą oszczędności w przypadku przechodzenia na ASN pacjentów stosujących OLN.

Rekomendacje pozytywne z ograniczeniami to:

- brytyjska GMMMG 2010, uznająca jedynie leczenie ostrej fazy, bez lecznictwa podstawowego i nadająca finansowaniu terapii asenapiną niski priorytet,
- nowozelandzka PHARMAC 2012, która uznaje finansowanie pod warunkiem neutralności kosztowej ASN względem aripiprazolu i ziprasidonu, przy uwzględnieniu przyszłego finansowania generyków.

Szkocka SMC 2012 wydała negatywną rekomendację ze względu na niewystarczająco wiarygodną analizę ekonomiczną wnioskodawcy, natomiast szwedzka rekomendacja TLV 2012 jest negatywna 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 według wydanej rok później rekomendacji klinicznej CANMAT ISBD 2013 wyniki badań klinicznych pozwalają na przesunięcie asenapiny w algorytmie leczenia ostrych epizodów manii do I linii (w rekomendacji z 2009 r. asenapina była zalecana w II linii leczenia).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.02.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-14491-147/MP/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla produktów leczniczych: Sycrest, 5 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146 oraz Sycrest (asenapina), 10 mg, tabl. podjęzykowe, 60 tabl., kod EAN: 5909990792177, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Sycrest (asenapina)(EAN: 5909990792146) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 63/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Sycrest (asenapina) (EAN: 5909990792177) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 62/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Sycrest (asenapina)(EAN: 5909990792146) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii oraz  
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2013 z dnia 15 kwietnia 2013 r. w sprawie oceny leku Sycrest (asenapina) (EAN: 5909990792177) we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.
2. Analiza Nr: AOTM-OT-4350-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Sycrest (asenapina), 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792146 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990792177 we wskazaniu: leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Analiza weryfikacyjna.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.