



IGNORANTIA NOCET

Dystardis[®] (tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 10 stycznia 2017 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

10 stycznia 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.4.2017.NH.4 Pierwotnie analiza została zakończona 19 lipca 2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Analiza wrażliwości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	9
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	13
2.5.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	13
2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	20
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	21
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	22
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	24
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	24
2.6. Analiza kosztów	25
2.6.1. Tetrabenazyna	26
2.6.2. Jednostkowe koszty różniące	28
2.6.3. Podsumowanie kosztów	28
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	31
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	31
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	32

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	32
3. Analiza wrażliwości	39
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	45
5. Aspekty etyczne i społeczne	45
6. Założenia i ograniczenia	46
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	47
8. Załączniki	49
8.1. Uzasadnienie refundacji technologii wnioskowanej w odrębnej grupie limitowej.....	49
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	49
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	52
8.4. Zbiór publikacji wykorzystanych do szacowania populacji.....	52
8.5. Substancje przeciwpsychotyczne wzięte pod uwagę w analizie	54
9. Spis tabel	56
10. Spis rysunków	57
11. Bibliografia.....	59

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIMS	ang. <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> – skala do oceny ruchów mimowolnych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
DN	działania niepożądane
LPP	leki przeciwpsychotyczne
LPP I G	leki przeciwpsychotyczne I generacji
LPP II G	leki przeciwpsychotyczne II generacji
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – umowa podziału ryzyka
TBZ	tetrabenazyna
TD	ang. <i>tardive dyskinesia</i> – dyskineza późna
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis® (tetrabenazyna, TBZ) w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- ⊗ przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie go w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (część A1 – *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, zwana dalej Listą apteczną*).

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

W analizie podstawowej porównano stosowanie TBZ z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*). W scenariuszu bazowym niniejszej analizy dokonano porównania terapii z wykorzystaniem TBZ z brakiem aktywnego leczenia, z opcjonalnym zastosowaniem najlepszej terapii wspomagającej (ang. *best supportive care*, BSC), zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z rozpoznaniem umiarkowanej bądź ciężkiej postaci późnej dyskinezy (ang. *tardive dyskinesia*, TD) po niepowodzeniu standardowego postępowania w przypadku dyskinez (polegającego na zmniejszeniu dawek lub odstawieniu leków

przeciwpyschotycznych lub zastosowaniu atypowych leków przeciwpyschotycznych).

Późne dyskinezy są definiowane obecnie jako zespół mimowolnych, nieregularnych, hiperkinetycznych ruchów obejmujący mieszane zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy, ust oraz tułowia i kończyn. Pojawiają się one jako niepożądany efekt przewlekłego leczenia neuroleptykami.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której TBZ nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu TD stosowane jest opcjonalnie BSC (definiowane w *Analizie problemu decyzyjnego*). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której TBZ stosowana w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej będzie finansowana ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

- ⊗ kosztów leków, w tym kosztu tetrabenazyny i BSC;
- ⊗ kosztów działań niepożądanych;
- ⊗ kosztów monitorowania.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* (zwanego dalej *Informatorem o umowach NFZ*), *Zarządzeń DGL i DSOZ Prezesa NFZ* oraz *Komunikatów DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN* (zwanym dalej *Danymi NFZ*).

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-

letni horyzont czasowy, rozpoczynający się w marcu 2018 r. Okres od marca 2018 roku do lutego 2019 roku w dalszej części opracowania określano jako 1. rok refundacji, okres od marca 2019 do lutego 2020 roku w dalszej części opracowania określano jako 2. rok refundacji. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), [REDACTED]

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tetrabenazyny nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

W przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariacie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Dystardis® (tertabenazyna) stosowanego w leczeniu TD po niepowodzeniu standardowego leczenia do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane dostępne na receptę.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z umiarkowaną lub ciężką TD. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy BSC teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Dystardis®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii tetrabenazyną skorzysta prawdopodobnie około 413 chorych, w drugim roku refundacji dodatkowo około 464 chorych.

Finansowanie leku Dystardis® będzie się wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Wzrost ten jest spowodowany koniecznością poniesienia kosztu terapii, w odniesieniu do obecnego braku refundacji jakiejkolwiek terapii przyczynowej w omawianym wskazaniu. Z uwagi na liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia wydatki te nie są znaczące dla budżetu NFZ.

Podkreślić jednak należy, że finansowanie TBZ oznacza wprowadzenie nowego standardu w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią TD. Obecnie nie istnieje technologia refundowana w omawianym wskazaniu, toteż refundacja leku Dystardis® umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii korzystniejszej dla chorego od obecnie dostępnych. Dodatkowo, w *Analizie ekonomicznej* dla chorych stosujących TBZ wykazano wyższość terapii wnioskowanej w kontekście lat życia skorygowanych o jakość.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której zobowiązuje się on do zwrotu do NFZ określonej kwoty za każde refundowane opakowanie leku Dystardis®.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis® (tetrabenazyna, TBZ) w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą niepełnosprawność i (lub) skrepowanie w towarzystwie, jeżeli:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- ⊗ przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Dystardis® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*), Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*Wytyczne AOTMiT*) oraz Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [1, 36, 39].

2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie opinii eksperta klinicznego [25], danych NFZ [32] oraz odnalezionych danych epidemiologicznych (zbiór wykorzystanych publikacji zamieszczono w załączniku, rozdział 8.4.).
 3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od marca 2018 roku.
 4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (BSC).
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
-

10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 36].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od marca 2018 do lutego 2020 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest wnioskowany sposób dostępności refundacyjnej leku, tj. w aptece na receptę, który przekłada się na wygodę w nabyciu leku przez pacjenta, w związku z czym lek Dystardis® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji* [38], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹)
- ⊗ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [36].

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [38]

2.4. Scenariusze porównywane

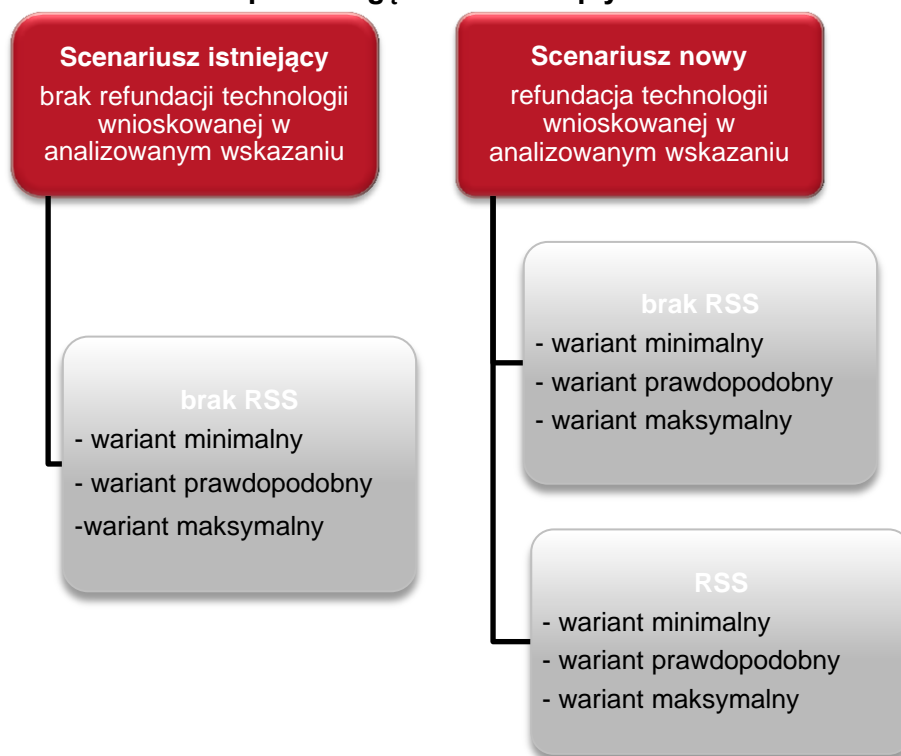
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [33]). W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu TD zgodnie z jej wskazaniem rejestracyjnym.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie obejmuje dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką dyskinezę późną powodującą niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie, jeżeli:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- ⊗ przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie następujących źródeł: opinia eksperta klinicznego, dane refundacyjne NFZ [32] oraz na podstawie danych epidemiologicznych (załącznik, rozdział 8.4.).

Populacja docelowa określona na podstawie opinii eksperta klinicznego

W analizie podstawowej przyjęto oszacowanie oparte o opinię eksperta klinicznego, który został poproszony o wypełnienie ankiety i określenie liczby chorych, u których możliwe będzie zastosowanie lek Dystardis® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Według eksperta obecna populacja, która kwalifikowałaby się do leczenia produktem leczniczym Dystardis® wynosi [redacted]

[redacted]. Założono więc, że w kolejnych latach oczekuje się wzrostu liczby chorych mogących zastosować TBZ w omawianym wskazaniu średnio o 12,5% (w wariacie prawdopodobnym, w wariantach minimalnym/maksymalnym przyjęto wartości skrajne wskazane przez eksperta), tj. o [redacted]

W poniższej tabeli (Tabela 1.) przedstawiono oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej (tożsamej z populacją docelową). Wartości w 2. roku refundacji mają charakter skumulowany, tj. uwzględniają liczbę pacjentów włączonych do leczenia w 1. roku refundacji (bez uwzględnienia dyskontynuacji leczenia) oraz liczbę nowych chorych potencjalnie włączonych do leczenia w drugim roku.

Tabela 1.
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii eksperta klinicznego

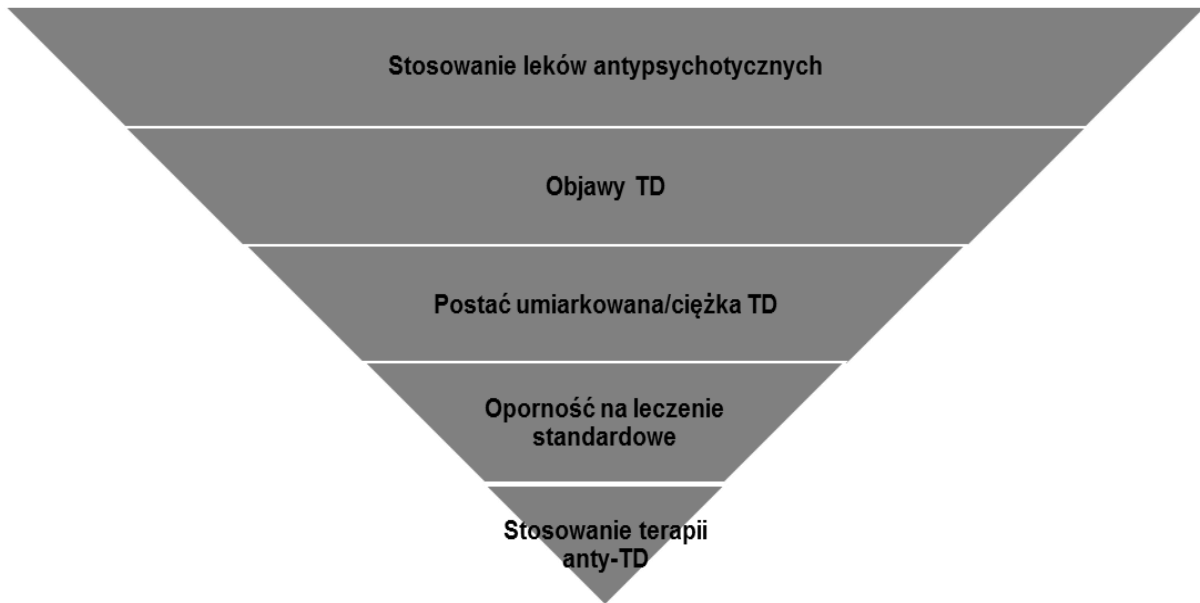
	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

*wartości skumulowane

Populacja docelowa określona na podstawie danych epidemiologicznych

W ramach analizy wrażliwości podjęto próbę oszacowania populacji docelowej z wykorzystaniem danych epidemiologicznych. Na poniższym rysunku zaprezentowano schemat wykorzystany do kalkulacji populacji docelowej.

Rysunek 2.
Schemat prezentujący kolejne etapy kalkulacji populacji docelowej



Liczebność populacji stosującej LPP (leki przeciwpsychotyczne) oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ dotyczących leków zawierających substancje przeciwpsychotyczne I i II generacji [32] oraz publikacji *Jaracz 2012* [17], w której określono rozpowszechnienie politerapii w leczeniu chorych na schizofrenię, będącą najczęściej występującą jednostką chorobową wymagającą stosowania LPP, na podstawie danych ze szpitali lub oddziałów psychiatrycznych w Polsce. Na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia 2016 do września 2017 wyznaczono średnią roczną liczbę zdefiniowanych dawek dobowych (dalej DDD – ang. *defined daily dose*) dla każdej substancji czynnej (zbiór substancji wziętych pod uwagę w analizie zaprezentowano w załączniku – rozdział 8.5.). Następnie dzieląc te liczby przez 365 uzyskano przeciętną liczbę zrefundowanych DDD na dzień. Liczbę tę utożsamiono z liczbą chorych stosujących przeciętnie LPP na dzień w monoterapii. W związku z tym, iż nie jest możliwe wyznaczenie dokładnego czasu stosowania LPP przez chorych, tak oszacowana przeciętna liczba chorych stanowi dopuszczalne przybliżenie potencjalnej liczebności populacji stosujących leczenie przeciwpsychotyczne w monoterapii.

Zgodnie z publikacją *Jaracz 2012* u 52,7% chorych ze schizofrenią zalecana jest monoterapia LPP, 42,7% stosuje jednocześnie dwa LPP, z kolei 4,6% stosuje jednocześnie trzy LPP. Ponadto w 85% przypadków chorzy stosują leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPP II G) w monoterapii bądź w politerapii. Zakładając, iż politerapia polega na stosowaniu dwóch lub więcej LPP w standardowych dawkach, wyznaczono łączną liczbę chorych stosujących LPP, w tym w rozbięciu na LPP I generacji (LPP I G) i LPP II G.

W poniższej tabeli (Tabela 2.) zaprezentowano podsumowanie opisanej wyżej kalkulacji. W niniejszym oszacowaniu postanowiono nie uwzględniać odsetka dorosłych chorych z uwagi na to, iż odsetek chorych poniżej 18 roku życia jest pomijalnie mały.

Tabela 2.
Oszacowanie populacji chorych stosujących LPP

	Wartość
Przeciętna liczba chorych bez uwzględniania politerapii	
Razem, w tym:	410 704
LPP I G	153 206
LPP II G	257 498
Populacja chorych stosujących LPP (w mono- lub politerapii)	
Łączna liczebność populacji chorych stosujących LPP ² , w tym:	270 363
LPP I G – w monoterapii ³	40 554
LPP II G – w mono- lub politerapii ⁴	229 809

W celu określenia stopnia rozpowszechnienia późnych dyskinez wśród chorych stosujących LPP dokonano przeglądu literatury opisującej chorobowość (ang. *prevalence*) dla tej jednostki wśród chorych leczonych przeciwpsychotycznie. Zbiór publikacji, który został zebrany w ramach przeglądu przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4.). Zebrane dane cechują się bardzo wysokim rozrzutem – odsetek chorobowości przyjmuje wartość od ok. 5% do ok. 50%. Biorąc pod uwagę, iż zaobserwowano wyraźne postępy w zakresie profilu bezpieczeństwa leków przeciwpsychotycznych na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, szacując przeciętny odsetek występowania TD postanowiono pogrupować odpowiednie wartości na dekady, w których ukazały się uwzględnione publikacje. W latach 80-tych XX wieku raportowany odsetek chorobowości TD był wysoki – ponad 30% (m.in. publikacje *Yassa 1989* [43], *Chouinard 1988* [4]) z uwagi na niski udział LPP II generacji wśród leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych (niższe ryzyko rozwoju TD w trakcie stosowania LPP II generacji wykazano m.in. w publikacji *Correll 2008* [7], w której raportowano odsetki chorobowości TD u stosujących LPP II generacji ok. trzykrotnie niższe niż u stosujących LPP I generacji). Systematycznie z dekady na dekadę raportowano coraz

² 408 428/(52,7%+2*42,7%+3*4,6%)

³ 15%*268 864

⁴ 85%*268 864

niższe odsetki chorobowości (patrz załącznik, rozdział 8.4.). W poniższej tabeli przedstawiono wartości oszacowane dla poszczególnych dekad.

Tabela 3.
Średnie odsetki chorobowości TD oszacowane dla ostatnich dziesięcioleci

Okres	Prevalence TD*
Lata 80-te XX wieku	24,2%
Lata 90-te XX wieku	23,9%
Lata 2001 -2010	12,9%
Lata 2011 - obecnie	35,0%
Średnia ze wszystkich dekad	19,5%

*Średnie odsetki chorobowości zostały zważone liczbą chorych włączonych do poszczególnych badań

Średnia z pierwszej dekady XXI wieku wyniosła 12,9%. Odnalezione opracowania opublikowane w drugiej dekadzie XXI wieku (publikacje *Ye 2014* [52] i *Ryu 2015* [37]) nie zostały w niniejszej analizie wzięte pod uwagę w oszacowaniu chorobowości z uwagi na włączenie do nich populacji z wyższym ryzykiem rozwinięcia objawów TD, tj. chorych przewlekłe leczonych, w zaawansowanym wieku, co sugerują raportowane w nich odsetki *prevalence* wynoszące ponad 30%. W związku z tym postanowiono w kalkulacji populacji docelowej w wariacie prawdopodobnym uwzględnić najbardziej aktualne dane na temat chorobowości TD, tj. przeciętną wartość równą 12,9% oszacowaną na podstawie opracowań ukazanych w pierwszej dekadzie XXI wieku.

Szczegółowe kalkulacje dotyczące odsetka występowania TD wśród chorych stosujących LPP zaprezentowano w załączniku (rozdział 8.4.) oraz w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy. Wariant maksymalny oszacowania oparto o wartość średnią dla wszystkich odnalezionych danych literaturowych od lat 80-tych poprzedniego wieku, wynoszącą 19,5%, wariant minimalny zaś oparto na wartości odnalezionej w publikacji *Coplan 2013* [6] – 5,9%, jako najbardziej aktualnym źródle wskazującym na chorobowość TD u chorych stosujących LPP II generacji, które uzyskują coraz większy udział w rynku leków przeciwpsychotycznych z uwagi na mniejsze ryzyko powikłań wynikających z ich długotrwałego stosowania.

Mnożąc łączną liczebność populacji chorych stosujących LPP przez odsetek chorobowości TD otrzymano liczbę chorych stosujących LPP, u których rozwinęła się późna dyskineza. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Oszacowanie populacji chorych z TD stosujących LPP

	Wartość
Odsetek prevalence TD	
Wariant minimalny	5,9%
Wariant prawdopodobny	12,9%
Wariant maksymalny	19,5%
Łączna liczba chorych z TD stosujących LPP	
Wariant minimalny	15 951
Wariant prawdopodobny	35 002
Wariant maksymalny	52 821

W podobny sposób oszacowano odsetek chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD. Wśród odnalezionych publikacji raportujących ten odsetek znalazły się opracowania zarówno z lat 90-tych XX wieku (załącznik, rozdział 8.4.), jak i bardziej aktualne opracowanie (publikacja *Zahiruddin 2013* [53]). Przeciętny odsetek oszacowany na podstawie włączonych publikacji wyniósł 31,7%. Jest on zbieżny z opinią eksperta klinicznego, który wskazał iż odsetek ten wynosi ok. 30%. Należy jednak zaznaczyć, iż wartości wzięte pod uwagę w kalkulacji odsetka chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD mogą przeszacowywać realny stopień rozpowszechnienia cięższych nasileń TD z uwagi na możliwy dobór próby badawczej o odpowiedniej charakterystyce, z tendencją do bardziej równomiernego rozłożenia odsetków z postacią łagodną i umiarkowaną lub ciężką w badaniu.

Szczegółowe kalkulacje dotyczące odsetka występowania postaci umiarkowanej lub ciężkiej TD wśród chorych stosujących LPP zaprezentowano w załączniku (rozdział 8.4.) oraz w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

Mnożąc łączną liczebność populacji chorych stosujących LPP z TD przez odsetek z postacią umiarkowaną lub ciężką otrzymano łączną liczbę chorych stosujących LPP, u których rozwinęła się późna dyskineza w stopniu co najmniej umiarkowanym. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Oszacowanie populacji chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD stosujących LPP

	Wartość
Odsetek występowania postaci umiarkowanej/ciężkiej TD	31,7%
Łączna liczba chorych z umiarkowaną/ciężką postacią TD stosujących LPP	
Wariant minimalny	5 059
Wariant prawdopodobny	11 100

	Wartość
Wariant maksymalny	16 751

Wartość dla odsetka chorych z niezadowolającą odpowiedzią na standardowe leczenie późnej dyskinezy (takie jak zaprzestanie/redukcja dawki LPP lub zamiana LPP I generacji na LPP II generacji) cechuje się dużą niepewnością. Jedyne odnalezione dane literaturowe – publikacja *Egan 1997* [12] – wskazują, iż niewystarczającą odpowiedź na leczenie standardowe ma od 21% do nawet 64% chorych. Ponieważ wskazane wartości pochodzą z badań przeprowadzonych pod koniec lat 70-tych XX wieku postanowiono w oszacowaniu populacji docelowej wykorzystać opinię eksperta klinicznego, który wskazał, że u 20% chorych objawy TD utrzymują się pomimo zaprzestania/redukcji dawki LPP lub zmiany LPP I generacji na LPP II generacji.

Mnożąc łączną liczebność populacji chorych stosujących LPP z umiarkowaną/ciężką postacią TD przez odsetek chorych z niezadowolającą odpowiedzią na standardowe leczenie oszacowano łączną liczbę chorych z umiarkowaną/ciężką postacią TD, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Oszacowanie populacji chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD stosujących LPP, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne

	Wartość
Odsetek niezadowolającej odpowiedzi na standardowe leczenie	20%
Łączna liczba chorych z umiarkowaną/ciężką postacią TD stosujących LPP, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne	
Wariant minimalny	1 012
Wariant prawdopodobny	2 220
Wariant maksymalny	3 350

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego 90% chorych stosuje leczenie mające na celu zmniejszenie nasilenia dyskinezy. Ekspert wskazał jednak, iż dokładne określenie odsetka tych chorych jest utrudnione ze względu na stosowanie przez nich leków o niesprawdzonej skuteczności. Niemniej uzupełniając kalkulację populacji docelowej z wykorzystaniem danych epidemiologicznych przemnożono ten odsetek przez łączną liczbę chorych z umiarkowaną/ciężką postacią TD stosujących LPP, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne. Ostateczne alternatywne oszacowanie populacji docelowej przedstawiono

w poniższej tabeli (Tabela 7.). Wyniki niniejszej analizy z uwzględnieniem wariantu alternatywnego wielkości populacji docelowej przedstawiono w analizie wrażliwości.

Tabela 7.
Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych – wariant alternatywny

	Wartość
Odsetek chorych stosujących leczenie mające na celu zmniejszenie nasilenie dyskinezy	90%
Łączna liczba chorych z umiarkowaną/ciężką postacią TD po zastosowaniu LPP, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne, stosujących leczenie mające na celu zmniejszenie nasilenia dyskinezy (populacja docelowa)	
Wariant minimalny	911
Wariant prawdopodobny	1 998
Wariant maksymalny	3 015

Populacja docelowa oszacowana w oparciu o dane eksperta klinicysty jest większa od populacji wskazanej przez eksperta klinicystę. Należy jednak wziąć pod uwagę, badania epidemiologiczne zazwyczaj prowadzą do przeszacowania populacji docelowej w stosunku do realiów refundacyjnych, o czym świadczy przykład leku Tetmodis®, wskazanego w leczeniu płasawicy Huntingtona. Lek ten jest obecnie stosowany przez ok. 280 chorych (patrz rozdział 2.5.3), podczas gdy liczebność populacji, w której technologia ta może być zastosowana oszacowano na ok. 2,2 tys. chorych (patrz rozdział 2.5.2). W związku z powyższym uznano, że oszacowanie populacji przez eksperta-klinicystę będzie bardziej wiarygodne i zasadne jest wykonanie obliczeń wpływu na budżet w oparciu o te dane.

2.5.2. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację u których oceniania technologia może być zastosowana [1] zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Dystardis®*, obejmuje chorych na umiarkowaną lub ciężką TD po niepowodzeniu standardowego postępowania obejmującego zmniejszenie dawek LPP, odstawienie LPP lub zastosowanie atypowych LPP oraz chorych na płasawicę Huntingtona z hiperkinetycznymi zaburzeniami motorycznymi.

Liczebność populacji chorych na TD zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym leku Dystardis® oszacowano w rozdziale 2.5.1 (patrz Tabela 1. dla wariantu podstawowego i Tabela 7. dla wariantu alternatywnego).

Rozpowszechnienie płasawicy Huntingtona w większości krajów europejskich szacuje się na 1,63-9,95 na 100 000 mieszkańców [41], co oznacza, że w liczba chorych w Polsce może wynosić 626-3 824 (średnio 2 225).

Mając na uwadze rozpowszechnienie TD oraz płasawicy Huntingtona wyznaczono liczbę wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jako sumę obu populacji. W tabeli poniżej przedstawiono łączną liczebność tej grupy chorych.

Tabela 8.
Populacja wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

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

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie lek Dystardis® nie jest refundowany. Uwzględniono zatem, że lek nie jest obecnie stosowany.

Substancja tetrabenazyna (lek Tetmodis®) jest natomiast refundowana w leczeniu hiperkinetycznych zaburzeń motorycznych w chorobie Huntingtona [33]. W 2016 roku zrefundowanych zostało 3 655 opakowań leku Tetmodis®, co odpowiada 102 340 DDD⁵/rok.

⁵ Zgodnie z WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) DDD tertabenazyny wynosi 100 mg [42]

W związku z czym oszacowano, że liczba chorych stosujących tetrabenazynę w Polsce wynosi ok. 280⁶ pacjentów.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie wyników badania ankietowego [25]. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, uwzględniając możliwość wystąpienia przeciwwskazań do stosowania substancji czynnej tetrabenazyna, udział w rynku technologii wnioskowanej będzie wynosił [REDACTED] w 1. i w 2. roku refundacji. W poniższej tabeli zamieszczono odsetki oszacowane na podstawie odpowiedzi klinicysty w scenariuszu nowym. W scenariuszu istniejącym technologia wnioskowana ma zerowy udział w rynku (100% udziału w rynku obejmuje terapia BSC).

Tabela 9.
Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym

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

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

⁶ 102 340 / 365,25 = 280,12

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.1.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną. Wartości na 2. roku refundacji mają charakter skumulowany, tj. uwzględniają liczbę pacjentów włączonych do leczenia w 1. roku refundacji (bez uwzględnienia dyskontynuacji leczenia) oraz liczbę nowych chorych potencjalnie włączonych do leczenia w drugim roku.

Tabela 10.

Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy

[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*wartości skumulowane

Wielkość dostaw TBZ (Dystardis®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Dystardis®, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 11.

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	[Redacted]	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. a

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	[REDACTED]	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	W analizowanym wskazaniu: 0 W chorobie Huntingtona: 280	art. 1 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	[REDACTED]	art. 1 ust. 1 pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	W analizowanym wskazaniu: 0 W chorobie Huntingtona: 280	art. 1 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

W związku z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7.12.2017 w niniejszej analizie uwzględniono ceny leków z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia 2016 roku do września 2017 roku (najnowsze dostępne dane). Pozostałe dane kosztowe pozostawiono aktualne na dzień złożenia wniosku.

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [19]. W niniejszej analizie przedstawiono skrócony opis kosztów. Pełen opis dostępny jest w dokumencie *Analizy ekonomicznej*, który stanowi integralną część całego raportu.

W analizie uwzględniono całkowite koszty różniące, które zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie, w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków, w tym koszt tetrabenazyny oraz BSC;
- ⊗ koszt działań niepożądanych;
- ⊗ koszt monitorowania leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 12.) wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 12.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leków	Tetrabenazyna i leki opcjonalnie stosowane w ramach leczenia wspomagającego podawane są doustnie, w związku z czym mogą być przyjmowane przez chorego samodzielnie.
Koszt rozpoznania choroby i postawienia diagnozy	Dyskineza późna jest działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem neuroleptyków (leków przeciwpsychotycznych). Rozpoznanie TD oraz postawienie diagnozy następuje w ramach monitorowania leczenia neuroleptykami i jego koszt jest jednakowy w ramieniu TBZ i BSC.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez eksperta-klinicystę oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Informatora o umowach NFZ, danych refundacyjnych NFZ* oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54, 33]. Cenę jednostkową tetrabenazyny uzyskano od Zamawiającego [2].

2.6.1. Tetrabenazyna

Obecnie tetrabenazyna (Dystardis®) nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w odrębnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

■ Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę

hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [39]. Założono, że tetrabenazyna będzie refundowana w odrębnej grupie limitowej, w której lek Dystardis® będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka, [REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej:

Tabela 13.
Charakterystyka cenowa leku Dystardis® (tetrabenazyna)

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

Wielkość zdefiniowanej dawki dziennej (DDD⁷) tertabenazyny według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO⁸) wynosi 100 mg. Zgodnie z *Chpl Dystardis®* maksymalna dawka leku stosowana we wskazaniu płasowica Huntingtona wynosi 200 mg. W badaniu *Ondo 1999* [34] na podstawie, którego modelowano efekty zdrowotne przeciętna dawka leku wyniosła 60 mg. W analizie podstawowej uwzględniono dawkę zgodną z DDD. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ dawka jest większa od stosowanej w badaniach. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia skrajnych dawek leku na wyniki analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono dobowy koszt tetrabenazyny w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w wersjach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 14.
Koszt tetrabenazyny

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

⁷ ang. *defined daily dose*

⁸ ang. *World Health Organization*

2.6.2. Jednostkowe koszty różniące

W poniższej tabeli przedstawiono wartość rocznych kosztów jednostkowych uwzględnionych w niniejszej analizie. Wycenę kosztów jednostkowych opisano w *Analizie ekonomicznej* [19].

Tabela 15.
Jednostkowe koszty różniące porównywane technologie w przeliczeniu na rok (PLN)

2.6.3. Podsumowanie kosztów

W tabelach poniżej przedstawiono koszty generowane w związku z leczeniem chorych za pomocą technologii TBZ oraz BSC w kolejnych kwartałach od rozpoczęcia leczenia. Koszty te wyznaczono za pomocą modelu ekonomicznego opisanego w *Analizie ekonomicznej* [19]. Koszty te uwzględniają przeciętny czas leczenia poszczególnymi technologiami medycznymi zależny od ich skuteczności, bezpieczeństwa, prawdopodobieństwa remisji oraz ryzyka

zgonu. Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet kosztów zaczerpniętych z *Analizy ekonomicznej* pozwala na dokładniejsze oszacowanie wydatków płatnika publicznego.

Tabela 19.

Koszty w horyzoncie BIA generowane przez chorych leczonych BSC na podstawie modelowania w *Analizie ekonomicznej* w perspektywie wspólnej (PLN)

Cykl (kwartał)	Koszt BSC	Koszt monitorowania
1	108,45	53,25
2	106,50	52,30
3	104,60	51,36
4	102,72	50,44
5	100,82	49,51
6	98,90	48,57
7	97,01	47,64
8	95,16	46,73

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont analizy	2 lata	Założenie
Wielkość populacji docelowej	Rozdział 2.5.1.	Ankieta kliniczna
Wielkość populacji, w której lek będzie stosowany w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej	Rozdział 2.5.4.2.	Ankieta kliniczna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Średnia dawka dobową TBZ (mg)	100	WHO

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne) oraz w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczbę obecnie zdiagnozowanych chorych z TD zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym leku Dystardis®. Uwzględniono technologie medyczne oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 21.
Aktualne wydatki budżetowe (PLN)

Wariant	Wydatki płatnika publicznego
Minimalny	136 281
Prawdopodobny	152 231
Maksymalny	168 603

Obecnie tetrabenazyna nie jest refundowana w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Wyjaśnienia w związku z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7.12.2017.

Wariant minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet oszacowano w oparciu o minimalną i maksymalną liczebność populacji oraz udziałów w rynku (patrz Tabela 2, Tabela 9) co jest standardowym i powszechnie stosowanym podejściem w analizach wpływu na budżet. Podejście takie jest to zgodne z art. 6 ust. 1 pkt 7 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Analitycy AOMTiT uznali, że wariant maksymalny powinien zawierać możliwość refundacji leku wnioskowanej technologii w ramach leków dostępnych bezpłatnie dla pacjentów po 75 roku życia, nie podając żadnej argumentacji przemawiającej za zasadnością uwzględnienia takiego rozwiązania.

Należy mocno podkreślić, że niniejsza analiza nie dotyczy objęcia leku Dystardis® bezpłatną refundacją dla pacjentów po 75 r.ż. ale objęcia tego leku refundacją w

ramach wykazu leków refundowanych. Są to dwie różne kategorie refundacyjne i rozpatrywanie wariantu, którego nie dotyczy analizowany wniosek o refundację jest bez celowe.

Warto także zwrócić uwagę, że tylko lek refundowany w ramach wykazu leków refundowanych może być wydawany bezpłatnie świadczeniobiorcom po 75 r.ż.

„Minister właściwy do spraw zdrowia wskazuje spośród leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych określonych w wykazie, o którym mowa w art. 37 ust. 1 ustawy o refundacji, leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne, które są wydawane bezpłatnie świadczeniobiorcom” (Dz. U. z 2016 r. poz. 652)

Wnioskodawca dopiero ubiega się o refundację leku Dystardis® co oznacza, że możliwość o której piszą analitycy AOTMiT obecnie nie zachodzi i jej rozpatrywanie byłoby dalekim wybieganiem w przyszłość.

W związku z powyższym uznać należy, że uwaga AOTMiT jest niezasadna, a wariant minimalny i maksymalny zostały wyznaczone zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

W obliczeniach niniejszej analizy założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia. Przyjęto stopniową kwalifikację co jeden cykl (3 miesiące) gdyż taki okres przyjęto jako cykl w modelowaniu przedstawionym w *Analizie ekonomicznej* [19]. Prowadzi to do sytuacji, w której płatnik w danym roku poniesie większy koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie we wcześniejszej części roku niż koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie w późniejszej części roku. Koszty leczenia chorych rozpoczynających leczenie w pierwszym roku i kontynuujących leczenie w drugim roku refundacji będą częściowo naliczane już w drugim roku refundacji.

Ponadto koszty w poszczególnych cyklach naliczono zgodnie z prawdopodobieństwem przejścia między kolejnymi stanami zgodnie ze strukturą modelu opracowanego w ramach *Analizy ekonomicznej* [19]. Prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia przez pacjenta (otrzymującego TBZ albo BSC) zostało określone zgodnie z przyjętym w *Analizie ekonomicznej* źródłem danych na temat skuteczności leczenia [19]. Z kolei prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu ZGON zostało określone jako różnica pomiędzy jednością a czasem przeżycia całkowitego chorych (OS), który również modelowano w oparciu o dane wykorzystane w *Analizie ekonomicznej*.

Tabela 24.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Kategoria						
Kategoria						

Tabela 25.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS

Kod	Kategoria		Kategoria		Kategoria	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Kategoria						
Kategoria						

Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków w perspektywie płatnika publicznego.

[Redacted content]

[Redacted content]

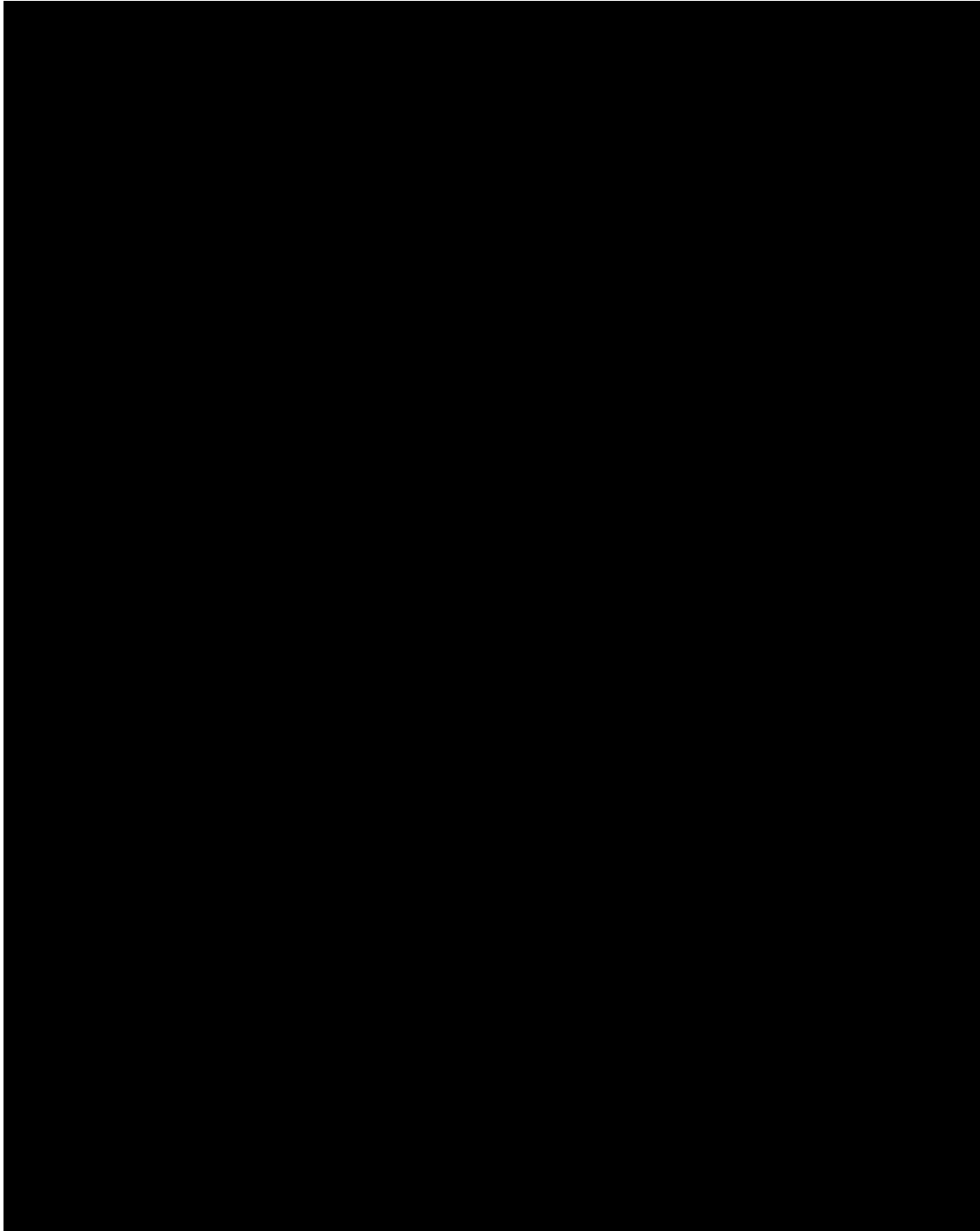
[Redacted content]

[Redacted content]

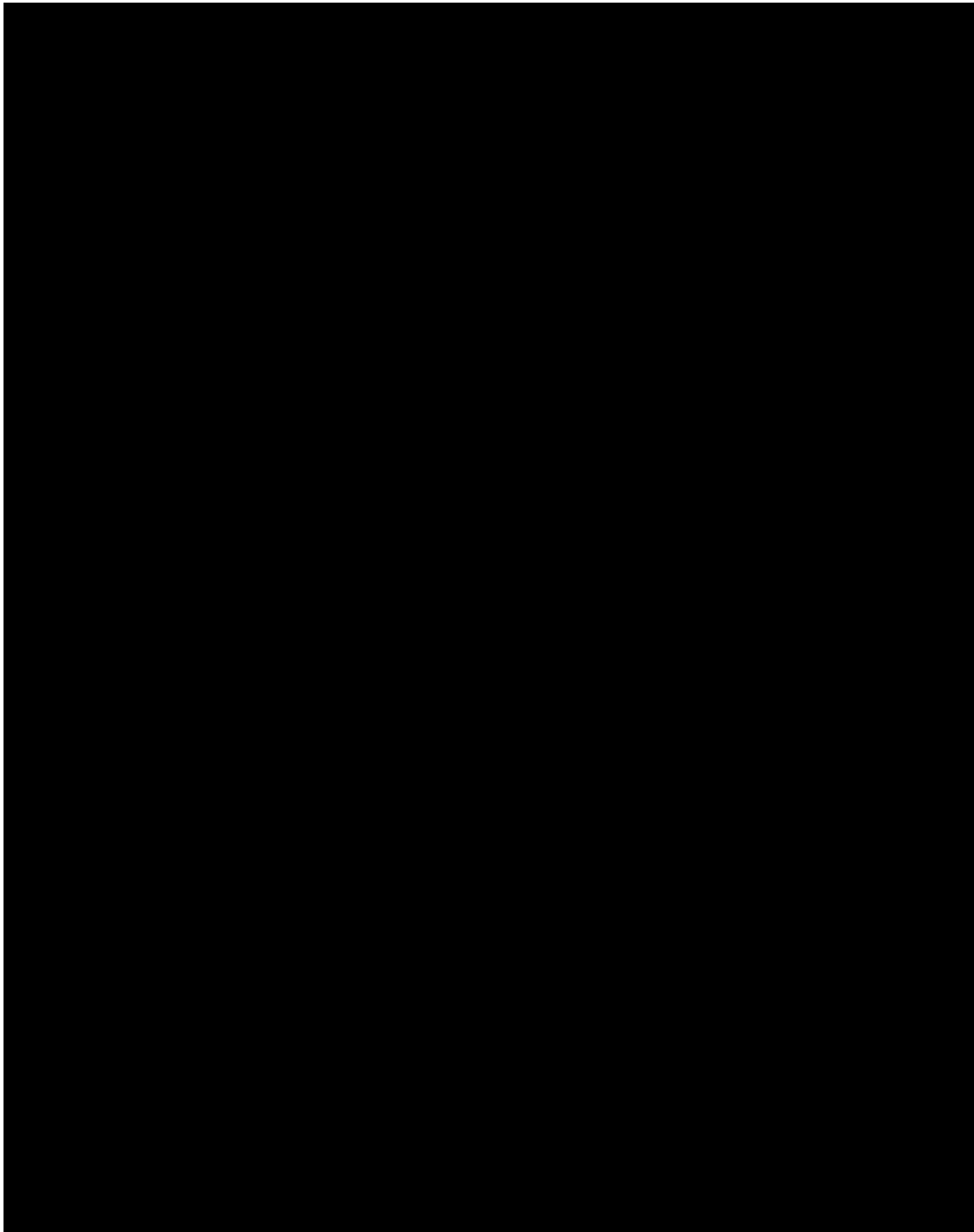
Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (PLN)



Rysunek 4.
Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli. Z uwagi na to, iż koszty porównywanych technologii są liczone na podstawie modelowania przedstawionego w *Analizie ekonomicznej* [19] zbiór testowanych parametrów jest w dużej mierze zbieżny ze zbiorem testowanym w analizie wrażliwości opisanej w *Analizie ekonomicznej*.

Tabela 26.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
	Min	Max	
Przeciętna dobową dawką TBZ (mg)	Min	60,00	Ondo 1999 [34]
	Max	200,00	ChPL Dystardis® [2]
Koszt BSC w perspektywie płatnika publicznego	Alter	Włączenie kosztów substancji refundowanych we wskazaniach: <i>Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe oraz Choroba i zespół Parkinsona</i>	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
	Alter	Włączenie kosztów wszystkich refundowanych w Polsce substancji wskazanych przez eksperta	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
Źródło udziałów leków stosowanych w ramach BSC	Alter	Dane refundacyjne	Dane NFZ [32]
Baseline i efekty zdrowotne w analizie	Alter	Wariant II	Wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
	Alter	Wariant III	
Prawdopodobieństwo remisji	Min	0,00%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
	Max	5,00%	
RR zgonu TD	Min	1,23	Dean 2009 [9]
	Max	1,99	
HR schizofrenia	Min	4,50	Torniainen 2015 [44]
	Max	5,10	
Odsetek chorych bez parkinsonizmu (TBZ) – na cykl (3 miesiące)	Max	100%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
Odsetek chorych bez depresji (TBZ) – na cykl (3 miesiące)	Max	100%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
Odsetek chorych dyskontynuujących z powodu parkinsonizmu	Min	0,00%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
	Max	100,00%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]

Parametr	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
			<i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
Odsetek chorych dyskontujących z powodu depresji	Min	0,00%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
	Max	100,00%	Założenie, wyjaśnienie wariantów zamieszczono w <i>Analizie ekonomicznej</i> [19]
Wartość punktowa porady psychiatrycznej	Min	3,15	Zarządzenie 70/2016/DSOZ [55]
	Max	9,45	Zarządzenie 70/2016/DSOZ [55]
Oszacowanie populacji docelowej	Alter	Dane epidemiologiczne	Załącznik, rozdział 8.4.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu TD zgodnie z jego wskazaniem rejestracyjnym nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Lek podawany jest doustnie.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia znamienne obniża stopień nasilenia objawów późnej dyskinezy mierzy w skali AIMS, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanej w praktyce klinicznej technologii medycznej. Zgodnie z informacjami odnalezionymi w wytycznych klinicznych oraz zgodnie z opinią eksperta klinicznego dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej, w Polsce nie jest dostępna żadna technologia o udowodnionej skuteczności w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych. Tetrabenazyna jest zatem pierwszą technologią o udowodnionej skuteczności.

Ponadto finansowanie tetrabenazyny przyczyni się do realizacji priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia: zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych, rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności, poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w podeszłym wieku (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

Poniższa tabela (**Tabela 29**) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 29.

Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie/Tak (pierwsze leczenie dedykowane chorym z TD)
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Udziały w rynku wnioskowanej technologii medycznej w scenariuszu nowym uwzględniono na podstawie odpowiedzi eksperta klinicznego w badaniu ankietowym (wskazany przez eksperta udział przyjęto zarówno w 1 jak i w 2 roku refundacji).

Koszty stosowanych technologii medycznych uwzględniono na podstawie modelowanych kosztów w *Analizie ekonomicznej* [19], w związku z czym wszelkie ograniczenia występujące

w *Analizie ekonomicznej* dotyczące szacowanych kosztów oraz modelowania występują również w niniejszej analizie. W analizie dla wszystkich chorych rozpoczynających terapię wnioskowaną technologią lub komparatorem przypisano skumulowane koszty leczenia pierwszego roku, natomiast dla chorych kontynuujących leczenie skumulowane koszty leczenia drugiego roku, na podstawie modelowanych kosztów w analizie ekonomicznej, w obu ramionach.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Dystardis® (dostępna jest tylko jedna prezentacja leku). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Dystardis® (tetrabenazyna) w leczeniu TD zgodnie z jego wskazaniem rejestracyjnym do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane dostępne w aptece na receptę.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z umiarkowaną lub ciężką TD. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy BSC teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Dystardis®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii tetrabenazyną skorzysta prawdopodobnie około 413 chorych, w drugim roku refundacji dodatkowo około 52 chorych.

Finansowanie leku Dystardis® będzie się wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego. Wzrost ten jest spowodowany koniecznością poniesienia kosztu terapii, w odniesieniu do obecnego braku refundacji jakiegokolwiek terapii przyczynowej w omawianym wskazaniu. Z uwagi na liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia wydatki te nie są znaczące dla budżetu NFZ.

Podkreślić jednak należy, że finansowanie TBZ oznacza wprowadzenie nowego standardu w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowaną i ciężką postacią TD. Obecnie nie istnieje

technologia refundowana w omawianym wskazaniu, toteż refundacja leku Dystardis® umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii korzystniejszej dla chorego od obecnie dostępnych. Dodatkowo, w *Analizie ekonomicznej* dla chorych stosujących TBZ wykazano wyższość terapii wnioskowanej w kontekście lat życia skorygowanych o jakość.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której zobowiązuje się on do zwrotu do NFZ określonej kwoty za każde refundowane opakowanie leku Dystardis®.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie refundacji technologii wnioskowanej w odrębnej grupie limitowej

Wyjaśnienia w związku z uwagami analityków AOTMiT z pisma z dnia 7.12.2017.

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Dystardis® zostało poprawione.

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek Dystardis® nie można zakwalifikować do żadnej obecnie istniejącej grupy limitowej na podstawie kryterium z art. 15 ust. 2 pkt 1, dotyczącego zgodności wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane. Lek Dystardis® jest jedynym lekiem zarejestrowanym we wskazaniu *leczenie umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej powodującej niepełnosprawność i (lub) skrępowanie w towarzystwie*, jeżeli:

- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo odstawienia leków przeciwpsychotycznych,
- ⊗ przerwanie stosowania leków przeciwpsychotycznych nie jest opcją realnie możliwą,
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki leków przeciwpsychotycznych bądź
- ⊗ choroba utrzymuje się pomimo zmiany sposobu leczenia na atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [61] stwierdzono, że nie istnieje obecnie, żadna grupa limitowa, do której można zakwalifikować leki objęte powyższym wskazaniem.

Podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie lek Dystardis®, 25 mg tabletki.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 30.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi

wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.1.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 31.

Określenie miesięcznych wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku

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

8.4. Zbiór publikacji wykorzystanych do szacowania populacji

Tabela 32.

Dane epidemiologiczne – zbiór publikacji wykorzystanych do określenia chorobowości TD

Źródło	N	Odsetek – chorobowość TD	TD indukowane LPP I G/LPP II G
Modestin 2008 [29]	200	13,0%	I G/II G
Janno 2004 [16]	99	32,3%	I G/II G
Li 2009 [23]	101	4,0%	II G

Źródło	N	Odsetek – chorobowość TD	TD indukowane LPP I G/LPP II G
Jeste 1993 [18]	b/d	24,0%	I G/II G
De Leon 2007 [10]	48	19,0%	II G
De Leon 2007 [10]	411	36,7%	I G
Eberhard 2006 [11]	166	14,0%	II G
Miller 2005 [26]	1460	14,5%	I G/II G
Halliday 2002 [14]	136	43,0%	I G/II G
Paterson 2005 [35]	b/d	28,4%	I G/II G
Van Os 1999 [47]	706	17,0%	I G/II G
Muscettola 1999 [30]	b/d	29,4%	I G/II G
Modestin 2000 [28]	200	22,0%	I G/II G
Yassa 1989 [51]	555	34,0%	I G/II G
Muscettola 1989 [31]	1745	19,1%	I G/II G
Woods 2010 [49]	619	31,5%	I G/II G
Coplan 2013 [6]	268	5,9%	II G
Correll 2008 [7]	2088	32,4%	I G
Correll 2008 [7]	2088	13,1%	II G
Tenback 2009 [43]	10048	9,4%	I G/II G
Ryu 2015 [37]	80	35,0%	I G/II G
Kane 1982 [20]	b/d	20,0%	I G/II G
Yassa 1992 [50]	39187	24,0%	I G/II G
Van Harten 1998 [45]	133	36,1%	I G/II G
Miller 1995 [27]	254	12,2%	I G/II G
Woerner 1991 [48]	2250	23,4%	I G/II G
Van Harten 1996 [46]	194	39,7%	I G/II G
Chong 2002 [4]	602	39,3%	I G/II G
Chouinard 1988 [5]	169	44,0%	I G/II G
Ye 2014 [52]	341	48,7%	II G
Ye 2014 [52]	243	38,7%	I G
Średnia (razem)	n/d	19,5%	n/d
Średnia - lata 80-te	n/d	24,2%	n/d
Średnia - lata 90-te	n/d	23,9%	n/d
Średnia - lata 00-te	n/d	12,9%	n/d
Średnia - lata 10-te	n/d	35,0%	n/d
Średnia - I G	n/d	33,6%	n/d
Średnia - II G	n/d	16,3%	n/d

Tabela 33.

Dane epidemiologiczne – zbiór publikacji wykorzystanych do określenia rozpowszechnienie umiarkowanej lub ciężkiej postaci TD

Źródło	N	Odsetek – postać umiarkowana/ciężka TD
Koshino 1991 [22]	28	57,2%
Koshino 1992 [21]	647	32,7%
Chakos 1996 [2]	118	11,0%
Zahiruddin 2013 [53]	71	47,1%
Średnia (razem)	n/d	31,7%

8.5. Substancje przeciwpsychotyczne wzięte pod uwagę w analizie

W poniższej tabeli zaprezentowano wszystkie refundowane leki przeciwpsychotyczne zgodnie z najbardziej aktualnych *Obwieszczenie MZ* [33].

Tabela 34.

Leki przeciwpsychotyczne objęte refundacją – stałe postacie farmaceutyczne

Substancja	DDD (mg)	Średnia roczna liczba zrefundowanych DDD w okresie sty 2016 – wrz 2017	Szacowana liczba rocznych terapii
Amisulpridum	400	5 743 069	15 724
Aripiprazolum	15	13 230 607	36 223
Clozapinum	300	7 625 602	20 878
Olanzapinum	10	42 064 465	115 166
Quetiapinum	400	13 345 398	36 538
Risperidonum	5	7 323 714	20 051
Sertindolum	16	129 241	354
Sulpiridum	800	2 579 525	7 062
Ziprasidonum	80	647 168	1 772
Zuclopendixolum	30	2 806 000	7 682
Chlorprothixenum	300	3 848 987	10 538
Flupentixolum	6	1 166 333	3 193
Chlorpromazinum	300	44 629	122
Haloperidolum	8	5 297 839	14 505
Levomepromazinum	300	2 952 655	8 084
Perazinum	100	32 248 715	88 292
Razem	n.d.	n.d.	386 185

Substancja	DDD (mg)	Średnia roczna liczba zrefundowanych DDD w okresie sty 2016 – wrz 2017	Szacowana liczba rocznych terapii
LPP I G	n.d.	n.d.	139 479
LPP II G	n.d.	n.d.	246 706

Tabela 35.

Leki przeciwpsychotyczne objęte refundacją – postać dojelitowa

Substancja	DDD (mg)	Średnia roczna liczba zrefundowanych DDD w okresie sty 2016 – wrz 2017	Szacowana liczba rocznych terapii
Aripiprazolum	15	88 168	242
Olanzapinum	10	847 473	2 322
Risperidonum	2,7	3 003 508	8 229
Zuclopenthixolum	15	3 262 476	8 938
Flupentixolum	4	347 376	952
Haloperidolum	8	1 398 720	3 832
Levomepromazinum	100	1 974	5
Razem	n.d.	n.d.	24520
LPP I G	n.d.	n.d.	13728
LPP II G	n.d.	n.d.	10792

9. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie opinii eksperta klinicznego	14
Tabela 2. Oszacowanie populacji chorych stosujących LPP	16
Tabela 3. Średnie odsetki chorobowości TD oszacowane dla ostatnich dziesięcioleci	17
Tabela 4. Oszacowanie populacji chorych z TD stosujących LPP	18
Tabela 5. Oszacowanie populacji chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD stosujących LPP	19
Tabela 6. Oszacowanie populacji chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką TD stosujących LPP, u których leczenie standardowe jest nieskuteczne	19
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych – wariant alternatywny	20
Tabela 8. Populacja wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	21
Tabela 9. Udziały w rynku technologii wnioskowanej w scenariuszu nowym	22
Tabela 10. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy	24
Tabela 11. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	24
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	26
Tabela 13. Charakterystyka cenowa leku Dystardis® (tetrabenazyna)	27
Tabela 14. Koszt tetrabenazyny	27
Tabela 15. Jednostkowe koszty różniące porównywane technologie w przeliczeniu na rok (PLN)	28
Tabela 16. Koszty w horyzoncie BIA generowane przez chorych leczonych TBZ na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	30
Tabela 17. Koszty w horyzoncie BIA generowane przez chorych leczonych TBZ na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie wspólnej (PLN)	30
Tabela 18. Koszty w horyzoncie BIA generowane przez chorych leczonych BSC na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	30

Tabela 19. Koszty w horyzoncie BIA generowane przez chorych leczonych BSC na podstawie modelowania w <i>Analizie ekonomicznej</i> w perspektywie wspólnej (PLN)	31
Tabela 20. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	31
Tabela 21. Aktualne wydatki budżetowe (PLN)	32
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	34
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	34
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS	35
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS ...	35
Tabela 26. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	39
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego.....	41
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy wspólnej....	42
Tabela 29. Aspekty społeczne i etyczne	46
Tabela 30. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	49
Tabela 31. Określenie miesięcznych wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	52
Tabela 32. Dane epidemiologiczne – zbiór publikacji wykorzystanych do określenia chorobowości TD	52
Tabela 33. Dane epidemiologiczne – zbiór publikacji wykorzystanych do określenia rozpowszechnienie umiarkowanej lub ciężkiej postaci TD.....	54
Tabela 34. Leki przeciwpsychotyczne objęte refundacją – stałe postacie farmaceutyczne ...	54
Tabela 35. Leki przeciwpsychotyczne objęte refundacją – postać dojelitowa	55

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	13
Rysunek 2. Schemat prezentujący kolejne etapy kalkulacji populacji docelowej.....	15

Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego (PLN).....	37
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej (PLN)	38

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Chakos M., Alvir J., Woerner M. i in., *Incidence and Correlates of Tardive Dyskinesia in First Episode of Schizophrenia*, Arch Gen Psychiatry 1996;53:313- 319
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dystardis® <http://www.leki-informacje.pl/content/dystardis>
4. Chong S-A., Mahendran R., Machin D. i in., *Tardive Dyskinesia Among Chinese and Malay Patients With Schizophrenia*, J Clin Psychopharmacol 2002;22:26-30
5. Chouinard G., Annable L., Ross- Chouinard A., *A 5-year Prospective Longitudinal Study of Tardive Dyskinesia: Factors Predicting Appearance of New Cases*, Journal of Clinical Psychopharmacology 1988;8:21S-26S
6. Coplan J., Gugger J., Tasleem H., *Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting*, Journal of Affective Disorders 150 (2013) 868-871
7. Correll C.U., Schenk E.M., *Tardive dyskinesia and new antipsychotics*, Current Opinion in Psychiatry 2008, 21:151-156
8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
9. Dean C., Thuras P., *Mortality and tardive dyskinesia: long-term study using the US National Death Index*, The British Journal of Psychiatry 2009, 194(4), p. 360-364
10. De Leon J (2007). *The effect of atypical versus typical antipsychotics on tardive dyskinesia: naturalistic study*, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 257: 169–172
11. Eberhard J, Lindström E, Levander S (2006), *Tardive dyskinesia and antipsychotics: 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course*, Int Clin Psychopharmacol 21: 35–42.
12. Egan M.F., Apud J., Wyatt R.J., *Treatment of Tardive Dyskinesia*, Schizophrenia Bulletin, Vol. 23(4):583-609, 1997

-
13. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność i ruch naturalny w 2016 r.*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-i-ruch-naturalny-w-2016-r-,30,1.html> (data dostępu: 18.04.2017 r.)
 14. Halliday J, Farrington S, MacDonald S et al. (2002), *Nithsdale schizophrenia surveys 23: Movement disorders. 20-year review*, Br J Psychiatry 181: 422–427.
 15. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 12.04.2017)
 16. Janno S., Holi M., Tuisku K. i in., *Prevalence of Neuroleptic-Induced Movement Disorders in Chronic Schizophrenia Inpatients*, Am J Psychiatry 2004; 161:160-163
 17. Jaracz J., Tetera-Rudnicka E., Kujath D. i in., *Rozpowszechnienie politerapii w leczeniu chorych na schizofrenię wypisywanych z oddziałów psychiatrycznych w Polsce*, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2012, 1, 17-24
 18. Jeste DV, Caligiuri MP. *Tardive dyskinesia*, Schizophr Bull. 1993;19(2): 303–315
 19. ██████████, *Dystardis® (Tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych – analiza ekonomiczna*, MAHTA Warszawa 2017
 20. Kane JM, Smith JM., *Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:473–481
 21. Koshino Y., Madokoro S., Ito T. i in., *A Survey of Tardive Dyskinesia in Psychiatric Inpatients in Japan*, Clinical Neuropharmacology Vol. 15, No. 1, pp. 34-43, 1992
 22. Koshino Y., Wada Y., Isaki K. i in., *A Long-Term Outcome Study of Tardive Dyskinesia in Patients on Antipsychotic Medication*, Clinical Neuropharmacology, Vol. 14, No. 6, pp. 537-546, 1991
 23. Li C-R., Chung Y-C., Park T-W. i in., *Clozapine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug*, The World Journal of Biological Psychiatry, 2009; 10(4):919-924
 24. ██████████ i in., *Dystardis® (Tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych – Analiza kliniczna*, MAHTA Warszawa 2017
-

-
25. ██████████ i in., Dystardis® (Tetrabenazyna) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej dyskinezy późnej u dorosłych chorych – *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
 26. Miller del D, McEvoy JP, Davis SM et al. (2005), *Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial*, Schizophrenia Res 80: 33–43
 27. Miller C., Simioni I., Oberbauer H. i in., *Tardive Dyskinesia Prevalence Rates During a Ten-Year Follow-Up*, The Journal of Nervous and Mental Disease Vol. 183, No. 6:404-407, 1995
 28. Modestin J., Stephan P.L., Erni T. i in., *Prevalence of extrapyramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia*, Schizophrenia Research 42 (2000) 223-230
 29. Modestin J., Wehrli M.V., Stephan P.L. i in., *Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under longterm neuroleptic treatment*, Schizophrenia Research 100 (2008) 97-107
 30. Muscettola G., Barbato G., Pampallona S. i in., *Extrapyramidal Syndromes in Neuroleptic-Treated Patients: Prevalence, Risk Factors, and Association With Tardive Dyskinesia*, Journal of Clinical Psychopharmacology; June 1999 – Volume 19 – Issue 3 – pp 203-208
 31. Muscettola G., Pampallona S., Barbato G. i in., *Tardive Dyskinesia in Italy: Preliminary Findings*, Arch Gen Psychiatry – Vol 46, August 1989
 32. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2016 – wrzesień 2017), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 10.01.2018 r.)
 33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
 34. Ondo W.G., Hanna P.A., Jankovic J., Tetrabenazine Treatment for Tardive Dyskinesia: Assessment by Randomized Videotape Protocol, Am J Psychiatry 1999; 156:1279-1281
-

35. Patterson BD, Swingler D, Willows S (2005), *Prevalence of and risk factors for tardive dyskinesia in a Xhosa population in the Eastern Cape of South Africa*, Schizophrenia Res 76: 89–97
36. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
37. Ryu S., Yoo J.H., Kim J.H. i in., Tardive Dyskinesia and Tardive Dystonia With Second-Generation Antipsychotics in Non-Elderly Schizophrenic Patients Unexposed to First-Generation Antipsychotics, J Clin Psychopharmacol 2015;35: 13-21
38. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696, z poz. zm.)
40. Sapa J., *Wybrane choroby i zaburzenia polekowe – możliwości profilaktyki i leczenia. Część I*. Farmacja Polska 2009, 65 (10), 733-742
41. Sławek J., Sołtan W., Sitek E., *Choroba Huntingtona – w 20. Rocznicy odkrycia genu IT15; patogeneza, diagnostyka i leczenie*, Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9(3): 85-95
42. Strona internetowa WHO: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N07XX06
43. Tenback DE, van Harten PN, Sloof CJ i in., *Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia*, Journal of Psychopharmacology 24(7) 2010 1031-1035
44. Torniainen M., Mittendorfer-Rutz E., Tanskanen A., i in., *Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia*, Schizophrenia Bulletin 2015, 41(3), 656-663

-
45. Van Harten P.N., Hoek H.W., Matroos G.E. i in., *Intermittent Neuroleptic Treatment and Risk for Tardive Dyskinesia: Curacao Extrapyramidal Syndromes Study III*, Am J Psychiatry 1998; 155:565-567
 46. Van Harten, P.N., Matroos, G.E., Hoek, H.W. and Kahn, R.S., *The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curacao Extrapyramidal Syndromes Study: I*, Schizophr Res. 19, 195-203, 1996
 47. Van Os J., Walsh E., van Horn E. i in., *Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk?*, Acta Psychiatr Scand 1999; 99:288-293
 48. Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, et al., *The prevalence of tardive dyskinesia*, J Clin Psychopharmacol 1991; 11: 34-42
 49. Woods S.W., Morgenstern H., Saksá J.R. i in., *Incidence of Tardive Dyskinesia with Atypical and Conventional Antipsychotic Medications: Prospective Cohort Study*, J Clin Psychiatry 2010 April; 71(4): 463-474
 50. Yassa R, Jeste DV. *Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature*, Schizophr Bull 1992;18:701–715
 51. Yassa R., Nair V., Iskandar H., *A comparison of severe tardive dystonia and severe tardive dyskinesia*, Acta Psychiatr Scand 1989;80:155-159
 52. Ye M., Tang W., Liu L. i in., *Prevalence of tardive dyskinesia in chronic male inpatients with schizophrenia on long-term clozapine versus typical antipsychotics*, International Clinical Psychopharmacol 29:318-321
 53. Zahiruddin O., Ghazali M., Razak A.A. i in., *Severity of Tardive Dyskinesia and Negative Symptoms are Associated with Poor Quality of Life in Schizophrenia Patients*, International Medical Journal Vol. 20, No. 6, pp. 677-680, December 2013
 54. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 55. Zarządzenie Nr 70/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
-