



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax[®] w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ADAMED Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	13
2. PROBLEM DECYZYJNY	13
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	16
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	19
2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	22
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	23
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	28
3.3. HORYZONT CZASOWY	28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	33
3.5. MODELOWANIE	36
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	42
3.7. OCENA KOSZTÓW	57
3.8. DYSKONTOWANIE	65
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	65
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	67
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	72
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	72
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	77
4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	79
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	81
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	81
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	81
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH	82
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	87
7. DYSKUSJA	87
8. WNIOSKI KOŃCOWE	90
9. BIBLIOGRAFIA	91
10. SPIS TABEL	96
11. SPIS RYSUNKÓW	97
12. ANEKS	98
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO	98
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	106

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax[®] w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia, w warunkach polskich. Do opcjonalnych technologii refundowanych zaliczono: karbamazepinę, walproinian sodu, kwas walproinowy z walproinianem sodu, kwas walproinowy, lewetyracetam.
- II. Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami w ramach oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności. Wyniki badania SANAD wskazują ponadto na brak istotnych różnic w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną (kwestionariusz EQ-5D) [30], [32]. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do referencyjnego badania klinicznego SANAD [30] wykazano znaczną przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną przy uwzględnieniu wyników pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY), co może wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie, ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie, różnice w zakresie QALY (obserwowano średni wzrost QALY o około 8% w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną). W związku z powyższym dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną uwzględniono dwie równorzędne techniki analityczne: analizę minimalizacji kosztów zakładającą taką samą skuteczność obydwu porównywanych interwencji oraz analizę kosztów-użyteczności uwzględniającą opublikowane wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD. W odniesieniu do pozostałych komparatorów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
- III. Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów świadczą, że stosowanie produktu Oxepilax[®] w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny ([REDACTED]) oraz przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (istniejąca grupa limitowa 160.1) jest droższe w odniesieniu do karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego i lewetyracetamu zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne, w horyzoncie ustalonym na poziomie średniego okresu stosowania porównywanych interwencji w analizowanym wskazaniu.
- IV. Wyniki analizy kosztów-użyteczności świadczą, że stosowanie produktu Oxepilax[®] w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji i średnich wyników użyteczności raportowanych w badaniu SANAD [30], jest wysoce kosztowo-użyteczne w odniesieniu do karbamazepiny zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- V. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Zmianę wniosków w odniesieniu do podstawowej analizy kosztów-użyteczności zaobserwowano wyłącznie w trakcie realizacji skrajnych, niekorzystnych dla wnioskowanej technologii, scenariuszy analizy wrażliwości dotyczących m.in. zakresu zmienności raportowanych wyników użyteczności badania SANAD, czy dawkowania okskarbazepiny i karbamazepiny w ramach badania SANAD. Nie zaobserwowano zmiany wniosków z analizy minimalizacji kosztów w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości za wyjątkiem uwzględnienia maksymalnego kosztu jednostkowego produktu

złożonego kwasu walproinowego i walproinianu sodu (wyższy koszt od wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne).

- VI. Rozszerzenie zakresu dostępnych substancji dla pacjentów z padaczką umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych (dodatkowa opcja terapeutyczna dostępna dla pacjenta).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu * napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia, w warunkach polskich.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik/efekt) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci doznający napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w wieku od 6. roku życia, kwalifikujący się do terapii I rzutu (przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie) **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie: karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego, lewetyracetamu [40] **(C)**,
- z uwagi na wykazany brak różnic w skuteczności klinicznej ocenianej na podstawie punktów końcowych badań klinicznych dotyczących skuteczności tj.: zgon związany z padaczką, niepowodzenie leczenia, brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych, pomiędzy okskarbazepiną a lewetyracetamem, walproinianem sodu, kwasem walproinowym z walproinianem sodu, kwasem walproinowym i karbamazepiną [41], w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów; wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 oraz ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34]; ponieważ odnaleziono również dowody (analiza ekonomiczna przeprowadzona równolegle do badania SANAD [30], [41]) wskazujące na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną w przypadku oceny wyników użyteczności pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY), przeprowadzono dodatkowo równorzędną opcję uwzględniającą analizę kosztów-użyteczności dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną; wyniki analizy kosztów-użyteczności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych QALY, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] **(O)**.

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [26].

* zgodnie z definicją przedstawioną w komunikacie Ministra Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-lekow-przeciwdrgawkowych>

Z uwagi na fakt, że preparaty okskarbazepiny są współfinansowane ze środków publicznych we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”, w opracowaniu uwzględniono refundację produktu Oxepilax® w istniejącej grupie limitowej (160.1), ale w innym zakresie wskazań objętych refundacją (leczenie I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie; zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego równolegle prowadzone są procedury mające na celu objęcie refundacją wnioskowanej technologii we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”). Powyższe podejście jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy [26].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie modelowano efektów zdrowotnych, natomiast zostały one uwzględnione w ramach analizy kosztów-użyteczności, która stanowi adaptację do warunków polskich wyników opublikowanej analizy ekonomicznej, przeprowadzonej równolegle do badania SANAD [30], [34].

Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami w przypadku oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności. Wykazano brak różnic m.in. w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgon związany z padaczką, zgon ogółem, niepowodzenie leczenia, brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych [41]. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w częstości występowania zgonów niezwiązanych z padaczką (porównanie z karbamazepiną) oraz w częstości występowania niektórych działań niepożądanych: podwójne widzenie, nudności, wzrost masy ciała (porównanie z karbamazepiną) oraz wyłysienie (porównanie z walproinianem sodu) [41]. Wyniki badania SANAD wskazują ponadto na brak różnic w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną (kwestionariusz EQ-5D) [30], [32]. Autorzy badania wskazują, że brak różnic w jakości życia pacjentów z porównywanych grup może wynikać z faktu, że chorzy z najniższą jakością życia nie wypełnili kwestionariusza, co spowodowało częściowe lub całkowite utracenie ważnych efektów i tym samym brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do różnicy w jakości życia pomiędzy grupami [30].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równolegle do badania klinicznego SANAD (wyniki użyteczności pod postacią lat życia skorygowanych o jakość) [30] wykazano przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną, co może być spowodowane ograniczeniami badania (późniejsze dołączenie okskarbazepiny co nieznacznie zmodyfikowało procedury randomizacji, niekompletna próba pacjentów uzupełniających kwestionariusz EQ-5D) lub może wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost QALY o 8% [30]), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywające się 95% CI), różnice w zakresie QALY. Autorzy badania [30] zaobserwowali, że pacjenci biorący udział w badaniu jakości życia są bardziej zadowoleni z ich obecnego stanu niż osoby nieodpowiadające na badanie. Powyższe obciążenie może wpływać na interpretację jakości życia oraz wyniki w postaci QALY. Powodem obserwowanych różnic w QALY może być także: kumulacja dodatkowych efektów skuteczności i profilu

bezpieczeństwa, brak raportowania punktów końcowych badania klinicznego SANAD [30] wskazującego na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną (np. drugorzędowe punkty końcowe wpływające istotnie na QALY).

Autorzy badania [30] podkreślają również, że brak jest twardych dowodów (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych okskarbazepiną i tym samym słaba moc statystyczna porównania) na przewagę w skuteczności klinicznej okskarbazepiny nad karbamazepiną i tym samym wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD powinny być traktowane z ostrożnością.

W związku z powyższym dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną uwzględniono dwie techniki analityczne:

- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*; CMA) z kalkulacją różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji i kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (wariant pomijający różnice w efektach zastosowania porównywanych interwencji) oraz
- analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*; CUA) z kalkulacją inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość); zaimplementowano bezpośrednio wyniki analizy ekonomicznej [30] dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, natomiast koszty terapii określono na drodze modelowania (przeprowadzono adaptację opublikowanego modelu analizy ekonomicznej polegającą na uwzględnieniu kosztów stosowania porównywanych interwencji, obserwowanych w warunkach polskich).

W odniesieniu do pozostałych komparatorów (lewetyracetam, kwas walproinowy z walproinianem sodu, walproinian sodu, kwas walproinowy), dla których nie były dostępne badania kliniczne raportujące wyniki użyteczności i nie zaobserwowano rozbieżności w zakresie wniosków z punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ani wniosków z punktów końcowych użyteczności, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z kalkulacją różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji i kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności.

Ustalono, że wnioski z analizy minimalizacji kosztów są tożsame z wnioskami otrzymanymi w ramach porównania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych (porównania bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności).

Próg opłacalności (maksymalny koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego – roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 zł (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2010-2012) [26], [35], [36].

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (por. informacje na temat badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]).

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono modelowanie mające na celu ocenę długości stosowania porównywanych interwencji i określenie wypadkowego kosztu całkowitego terapii przeciwpadaczkowej. W modelowaniu uwzględniono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz średni okres stosowania porównywanych interwencji.

Horyzont czasowy w ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto na poziomie równym średniemu okresowi trwania terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Uzasadnieniem przyjętego horyzontu jest prawdopodobny brak różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji i na tej podstawie stwierdzenie, że różnice pomiędzy interwencjami cechującymi się takimi samymi efektami klinicznymi manifestować się będą wyłącznie w okresie ich stosowania i dotyczyć będą przede wszystkim różnicy w kosztach farmakoterapii. Przyjęty w ramach analizy podstawowej horyzont czasowy wyniósł 5,77 lat, zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi mediany czasu do dyskontynuacji leczenia w badaniu SANAD [30].

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano wyniki badania SANAD w postaci lat życia skorygowanych o jakość raportowane w okresie 2 pierwszych lat obserwacji badania przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii (okres oceny wysokości zużycia zasobów medycznych w ramach tego badania) [30].

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić średnie koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce w horyzoncie analizy ekonomicznej. Nie przeprowadzono modelowania efektów klinicznych - uwzględniono bezpośrednio wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do referencyjnego badania klinicznego SANAD [30]. Z uwagi na brak szczegółowych danych w publikacji [30], [32] niemożliwe było odwzorowanie modelowania efektów klinicznych w postaci lat życia skorygowanych o jakość i precyzyjne oszacowanie zużycia zasobów medycznych.

W publikacji [30] wyniki przedstawiono dla horyzontu dwuletniego, w związku z powyższym w niniejszej analizie kosztów-użyteczności uwzględniono taki sam horyzont (2 lata) dla kosztów w celu zapewnienia zgodności z Wytycznymi oceny technologii medycznych (por. rozdział 4.3. Wytycznych) [1].

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. Zakres zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości ustalono na poziomie 95% przedziału ufności dla średniej lub zakresu minimum-maksimum.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

WYNIKI I WNIOSKI

Analiza minimalizacji kosztów

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy cenach zbytu netto Oxepilax® proponowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu finansowania ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, stosowanie wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenie medyczne, w horyzoncie ustalonym na poziomie średniego okresu stosowania porównywanych interwencji w badanej populacji chorych.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne różnica w koszcie stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania technologii opcjonalnych wyniosła odpowiednio:



W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne zaobserwowano zmianę wnioskowania z analizy podstawowej tylko w przypadku uwzględnienia górnej granicy dla kosztu 1 DDD komparatora - wykazano, że zastąpienie kwasu walproinowego z walproinianem sodu okskarbazepiną może generować oszczędności.

Zmianę wnioskowania z analizy podstawowej zaobserwowano również w przypadku realizacji wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości, w którym uwzględniono wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalne dodatkowe koszty lub maksymalne oszczędności wynikające z zastąpienia

technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę. W ramach wariantów skrajnych analizy wielokierunkowej nie uwzględniono jedynie zmiennej określającej horyzont czasowy analizy. W ramach wariantu minimalnego wykazano, że zastąpienie kwasu walproinowego z walproinianem sodu lub lewetyracetamu okskarbazepiną może generować oszczędności.

Z perspektywy płatnika publicznego nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w obliczu realizacji wszystkich 26 scenariuszy analizy wrażliwości.

Analiza kosztów-użyteczności

W analizie ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD [30] wykazano, że w horyzoncie 2 lat stosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny wiąże się z uzyskaniem średnio 0,12 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

W przeprowadzonej analizie kosztów wykazano, że stosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny w analizowanej populacji pacjentów wiąże się ze wzrostem kosztu o 1 750,87 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz o 1 709,97 zł z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, w horyzoncie 2 lat.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną stosowanych w analizowanej populacji wyniósł 14 590,62 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 14 249,74 zł z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Wartość ICUR z obu rozpatrywanych perspektyw jest poniżej progu opłacalności wynoszącego 119 577 zł. Co więcej, ICUR nie przekracza również 1/3 tego progu (tj. 39 859 zł, PKB per capita) co świadczy o wysokiej opłacalności ocenianej interwencji w stosunku do komparatora.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności świadczą o adekwatności wysokości proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax[®] do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania karbamazepiny, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej uwzględniającej raportowane w badaniu SANAD [30] różnice w efektach klinicznych porównywanych interwencji (okskarbazepina vs. karbamazepina) uwzględniono przede wszystkim parametry kosztowe, gdyż nie modelowano efektów zdrowotnych (uwzględniono zmienność dotyczącą wyników zdrowotnych określoną na podstawie 95% przedziału ufności raportowanych QALY dla obydwu grup badania SANAD). Wykazano wysoką stabilność wyników analizy w postaci wartości ICUR w obliczu realizacji zdefiniowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wnioskowania zaobserwowano wyłącznie w przypadku skrajnego scenariusza dla dawkowania zakładającego maksymalne dawkowanie komparatora oraz minimalne dawkowanie ocenianej interwencji określone na podstawie badania SANAD [30]. W ramach powyższego scenariusza wykazano dominację okskarbazepiny nad karbamazepiną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również skrajne scenariusze dla QALY, określone na podstawie wyników analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD [30]. W ramach scenariusza zakładającego minimalną wartość QALY (dolna granica przedziału ufności) dla okskarbazepiny oraz maksymalną wartość QALY (górną granicę przedziału ufności) dla karbamazepiny wykazano, że okskarbazepina została zdominowana przez karbamazepiną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne.

W ramach wariantów skrajnych wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalną wartość ICUR (wariant minimalny) lub maksymalną wartość ICUR (wariant maksymalny) wynikającą z zastąpienia karbamazepiny przez okskarbazepiną. Realizacja wariantu minimalnego związana była z dominacją okskarbazepiny nad karbamazepiną (oceniana interwencja tańsza i bardziej efektywna), natomiast w ramach wariantu maksymalnego okskarbazepina została zdominowana przez technologię opcjonalną.

Podsumowanie i wnioski

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Oxepilax[®] w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (istniejąca grupa limitowa 160.1) jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania karbamazepiny, w przypadku uwzględnienia różnic w QALY raportowanych w badaniu SANAD.

Wyniki analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w efektywności klinicznej wszystkich porównywanych interwencji wskazują na wyższe koszty farmakoterapii okskarbazepiną w odniesieniu do karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego i lewetyracetamu.

Istnieje szansa, że zastosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny będzie się wiązać z uzyskaniem dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji. Rozszerzenie grona dostępnych substancji dla pacjentów z padaczką umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Oxepilax[®] (okskarbazepina, tabletki 300 mg oraz 600 mg) stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia.

Analiza dotyczy stosowania produktu Oxepilax[®] w terapii I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie przeciwpadaczkowe.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik/efekt) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci doznający napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w wieku od 6. roku życia, kwalifikujący się do terapii I rzutu (przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie) **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Oxepilax[®] (okskarbazepina) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie: karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego, lewetyracetamu [40] **(C)**,
- z uwagi na wykazany brak różnic w skuteczności klinicznej ocenianej na podstawie punktów końcowych badań klinicznych tj.: zgon związany z padaczką, niepowodzenie leczenia, brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych, pomiędzy okskarbazepiną a lewetyracetamem, walproinianem sodu, kwasem walproinowym z walproinianem sodu,

karbamazepiną [41], w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem wskazanych komparatorów; wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 oraz ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34]; ponieważ odnaleziono również dowody (analiza ekonomiczna przeprowadzona równoległe do badania SANAD [30], [41]) wskazujące na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną w przypadku oceny wyników użyteczności pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY), przeprowadzono dodatkowy równorzędny wariant uwzględniający powyższe wyniki - przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną; wyniki analizy kosztów-użyteczności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych QALY, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (O).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Adamed Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Oxepilax®, w następujących prezentacjach:

- opakowanie 50 tabletek po 300 mg okskarbazepiny,
- opakowanie 50 tabletek po 600 mg okskarbazepiny.

Proponowany sposób refundacji obejmuje:

- wpisanie wnioskowanej technologii do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu: monoterapia lub leczenie skojarzone I rzutu pacjentów dorosłych oraz dzieci od 6. roku życia z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi,
- wpisanie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej, w której współfinansowane są inne preparaty okskarbazepiny (refundacja we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”): 160.1,

„Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne”,

- ustalenie ryczałtowej odpłatności świadczeniobiorcy do wysokości ustalonego limitu (podobnie jak dla innych preparatów okskarbazepiny współfinansowanych ze środków publicznych we wskazaniu padaczka oporna na leczenie) [40].

Z uwagi na fakt, że okskarbazepina jest już współfinansowana ze środków publicznych we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie” i Podmiot odpowiedzialny ubiega się o finansowanie Oxepilax® w tej jednostce chorobowej (osobny wniosek refundacyjny), w opracowaniu uwzględniono refundację produktu Oxepilax® w istniejącej grupie limitowej (160.1), ale w innym zakresie wskazań objętych refundacją (leczenie I rzutu, przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie). Powyższe podejście jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy [26]; por. rozdział 7.2. Analizy problemu decyzyjnego [40].

Finansowanie produktu Oxepilax® we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie” jest przedmiotem innego wniosku, który w chwili obecnej jest przygotowany i procedowany do Ministerstwa Zdrowia. W przypadku zaakceptowania przez Ministerstwo ww. wniosku nastąpi wpisanie kolejnego odpowiednika okskarbazepiny (produkt Oxepilax®) do Wykazu leków refundowanych i tym samym problem decyzyjny rozpatrywany w niniejszej analizie zostanie zredukowany do rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją (z „padaczki odpornej na leczenie” do „padaczki”). Powyższe potwierdza zasadność wpisania produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 160.1.

Podmiot odpowiedzialny proponuje ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax® równe:

■ [REDACTED]
■ [REDACTED]

Sugerowane ceny zostały wyznaczone w oparciu o art. 13, ust. 6, pkt 2 ustawy o refundacji leków [26], zgodnie z którym urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż urzędowa cena zbytu odpowiednika wyznaczającego podstawę limitu.

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

Szczegółowe informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [81].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu dorosłych i dzieci od 6. roku życia z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

Mając na uwadze, iż efekty kliniczne leczenia przeciwpadaczkowego mogą zależeć od wysokości dziennych dawek porównywanych substancji czynnych, w opracowaniu uwzględniono osobne estymacje dawek dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniającej wyniki opublikowanej analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD [30], [32] oraz analizy minimalizacji kosztów (synteza dostępnych dowodów naukowych).

Analiza kosztów-użyteczności

Dawkowanie wnioskowanej technologii w ramach analizy kosztów-użyteczności ustalono na podstawie referencyjnego badania klinicznego [30], którego wyniki uwzględniono w niniejszej analizie (por. tabela poniżej).

Tabela 1. Dawkowanie w badaniu SANAD [32].

Dawkowanie		Okskarbazepina [mg]	Karbamazepina [mg]
Dawka planowana		900	600
Pacjenci nadal leczeni		1 019 (300-2 850)	626 (200-2 000)
Pacjenci, którzy zaprzestali leczenia z powodu:	Niewystarczająca kontrola napadów (A)	1 480 (300-2 100)	950 (400-1 800)
	Nieakceptowane działania niepożądane (B)	895 (300-2 100)	519 (200-1 000)
	A i B	1 150 (450-1 950)	600 (200-1 400)
	Inny powód zaprzestania leczenia	814 (600-1 200)	475 (300-800)
	Remisja napadów	771 (300-1 200)	600 (400-800)

Dawka planowana okskarbazepiny w powyższym badaniu wyniosła 900 mg na dobę. W analizie uwzględniono rzeczywiste dobowe zużycie leku określone dla grupy pacjentów nadal leczonych zgodnie z randomizacją (przed zmianą schematu terapeutycznego) [32], które wyniosło 1019 mg (zakres: 300 – 2850). W badaniu brak jest raportowanych danych dotyczących dawkowania dla wszystkich pacjentów; uwzględniono wyłącznie dwie grupy: pacjentów nadal leczonych oraz pacjentów, którzy zaprzestali leczenia ze wskazanego powodu. Uwzględnienie dawkowania wśród pacjentów zaprzestających leczenia może nie odzwierciedlać realnej dawki obserwowanej u wszystkich pacjentów ponieważ jest ona krócej stosowana niż w przypadku pacjentów nadal leczonych. Uwzględnienie średniej ważonej dawki na podstawie raportowanych danych również nie jest wiarygodne ponieważ brakuje informacji na temat różnicy w długości stosowania leku przez pacjentów kontynuujących leczenie i zaprzestających ze wskazanego powodu (obliczenie średniej ważonej tylko liczbą pacjentów zakładałoby ten sam okres stosowania leku u wszystkich pacjentów – kontynuujących leczenie oraz pacjentów przerywających to leczenie ze wskazanego powodu). Na uwagę zasługuje, że dawkowanie raportowane w badaniu SANAD dotyczy całego okresu obserwacji tego badania, podczas gdy w opracowaniu uwzględniono pierwsze dwa lata obserwacji (horyzont analizy kosztów-użyteczności), w ramach których dokonano oceny zużycia zasobów medycznych w warunkach brytyjskich [30], [32].

Uwzględnione dawkowanie jest zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem dla produktu Oxepilax[®]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [28] monoterapię lub leczenie skojarzone produktem Oxepilax[®] należy rozpocząć od dawki 600 mg na dobę a następnie dawkę można zwiększyć maksymalnie do 2 400 mg na dobę.

Kontrolowane badania wykazały, że w monoterapii I rzutu dawka 1 200 mg na dobę była skuteczna, natomiast w przypadku padaczki odpornej na leczenie skuteczną dawką okazała się dawka 2 400 mg na dobę [28]. Wykazano również, że w przypadku leczenia skojarzonego dawka maksymalna 2 400 mg na dobę nie była tolerowana przez większość pacjentów, bez zmniejszenia dawek innych leków przeciwpadaczkowych przyjmowanych jednocześnie [28]. Powyższe potwierdza zasadność przyjęcia średniej dobowej dawki poniżej 1 200 mg.

Również w pozostałych badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie przeglądu systematycznego [41] uwzględniono dawkowanie zbliżone do przyjętego w niniejszym opracowaniu. W badaniu porównującym skuteczność okskarbazepiny z karbamazepiną oraz walproinianem sodu u dzieci, średnia dobową dawką okskarbazepiny wyniosła 19,6 mg/kg, co przy medianie masy ciała równej 37,3 kg, daje dobową dawkę równą 731 mg [84]. W badaniu przeprowadzonym wśród dzieci dla porównania okskarbazepiny z lewetyracetamem uwzględniono dawkowanie okskarbazepiny z zakresu 20-35 mg/kg [85]. W badaniu [85] nie podano informacji o średniej masie ciała pacjenta, w związku z

powyższym nie jest możliwe określenie średniej dobowej dawki w przeliczeniu na mg wśród analizowanych pacjentów.

Z uwagi na brak refundacji oraz obecność kilku alternatywnych opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych, z wysokim prawdopodobieństwem okskarbazepina w analizowanym wskazaniu nie jest obecnie powszechnie stosowana. W związku z powyższym nie było możliwe określenie wiarygodnego dawkowania na podstawie opinii ekspertów klinicznych - uwzględniono zużycie okskarbazepiny określone w ramach referencyjnego badania klinicznego [32], które z wysokim prawdopodobieństwem skorelowane jest z efektami otrzymanymi w ramach tego badania.

Analiza minimalizacji kosztów

Z uwagi na brak możliwości określenia dawkowania okskarbazepiny w praktyce klinicznej w Polsce (wyoce prawdopodobny brak stosowania okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu), dawkowanie wnioskowanej technologii w ramach analizy minimalizacji kosztów ustalono na poziomie równym definiowanej dziennej dawce (DDD, and. *defined daily dose*). Na podstawie [27] określono wartość DDD okskarbazepiny, która wyniosła 1 000 mg/d. Zgodnie z informacją przedstawioną w [27] wartość DDD dla leków przeciwpadaczkowych określana jest w oparciu o terapię skojarzoną, czyli prawdopodobnie przede wszystkim wśród pacjentów z padaczką oporną na leczenie. Należy jednak przypuszczać, że dawka w monoterapii będzie zbliżona; zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Oxepilax® [28], dawkowanie okskarbazepiny w monoterapii i terapii skojarzonej jest podobne. Dodanie kolejnego leku do schematu terapeutycznego z reguły nie spowoduje modyfikacji dawki leku podstawowego, wobec której wykazana została tolerancja pacjenta – dodanie kolejnego leku jest z reguły alternatywą dla istotnego zwiększenia dawki leku podstawowego w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie.

W badaniach klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] dowodzących porównywalnej efektywności klinicznej okskarbazepiny oraz opcjonalnych technologii refundowanych (karbamazepiny, kwasu walproinowego lub jego pochodnych, lewetyracetamu) uwzględniono następujące dawkowanie okskarbazepiny (dane dotyczą przede wszystkim monoterapii okskarbazepiną):

- 1 019 mg w grupie osób odpowiadających na leczenie w przypadku porównania z karbamazepiną [30], [32] (rzeczywiste dawkowanie),
- 19,6 mg/kg m.c., mediana masy ciała 37,3 kg, średnia dobową dawką równą 731 mg w przypadku porównania z karbamazepiną, walproinianem sodu [84] (rzeczywiste dawkowanie),

- 20-35 mg/kg m.c. w przypadku porównania z lewetyracetamem [85] (planowane dawkowanie, brak informacji o rzeczywistym dawkowaniu).

W związku z rozbieżnością przedstawionego dawkowania oraz brakiem możliwości uwzględnienia korelacji dawka-efekt wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji względem wszystkich komparatorów zasadne wydaje się przyjęcie wartości DDD (z uwagi na rozbieżności w przedstawionym powyżej dawkowaniu, zależne od komparatora oraz brak badań klinicznych obejmujących jednocześnie wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku dla wszystkich porównywanych substancji czynnych). Co więcej, dawkowanie komparatorów w analizowanym wskazaniu określone na podstawie opinii ekspertów (dawkowanie w praktyce klinicznej) jest zbliżone do dawkowania określonego na podstawie wartości DDD (por. rozdział 2.3.2.), co może sugerować, że dawkowanie okskarbazepiny w praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu będzie również zbliżone do tej wartości.

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

2.3.1. CHARAKTER OPCJONALNYCH INTERWENCJI

Do opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego oraz lewetyracetamu [40].

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zarejestrowane wskazania dla produktu Oxepilax[®], wnioskowany zakres wskazań do objęcia refundacją (leczenie I rzutu zgodnie z interpretacją Ministra Zdrowia[†]) oraz zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną, co zostało określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionych w rozdziale 12.1.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3.2. DAWKOWANIE TECHNOLOGII OPCJONALNYCH

Analiza kosztów-użyteczności

Dawkowane karbamazepiny (technologii opcjonalnej) w ramach analizy kosztów-użyteczności określono na podstawie referencyjnego badania klinicznego [30], którego wyniki dotyczące skuteczności klinicznej (QALY) uwzględniono w niniejszej analizie.

[†] definicja przedstawiona w komunikacie Ministra Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-lekow-przeciwdrgawkowych>

Dawka planowana karbamazepiny w powyższym badaniu wyniosła 600 mg na dobę. Analogicznie jak w przypadku wnioskowanej technologii, w analizie kosztów-użyteczności uwzględniono rzeczywiste dobowe zużycie leku określone dla grupy pacjentów nadal leczonych zgodnie z randomizacją (przed zmianą leku na inny) [32], które wyniosło 626 mg (zakres: 200 - 2000).

Uwzględnione dawkowanie karbamazepiny w ramach analizy kosztów-użyteczności jest niższe od wartości DDD uwzględnionej w ramach analizy minimalizacji kosztów, co może stanowić próbę uzasadnienia obserwowanych w badaniu SANAD różnic w liczbie lat życia skorygowanych o jakość obserwowanych wśród pacjentów stosujących okskarbazepinę i karbamazepinę (średnia dawka okskarbazepiny wśród pacjentów kontynuujących leczenie zgodnie z randomizacją w badaniu SANAD jest zbliżona do DDD, podczas gdy średnia dawka karbamazepiny niższa od DDD o niecałe 40%; natomiast QALY w grupie okskarbazepiny wyższe o około 8% w odniesieniu do QALY obserwowanego w grupie karbamazepiny).

Analiza minimalizacji-kosztów

Dawkowanie technologii opcjonalnych w ramach analizy minimalizacji kosztów określono na podstawie wartości DDD (analogicznie jak w przypadku ocenianej interwencji, por. rozdział 2.2.2.). Wartość DDD wyniosła 1 000 mg dla karbamazepiny oraz 1 500 mg dla kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz lewetyracetamu [27].

Zgodnie z informacją przedstawioną w [27] wartość DDD dla leków przeciwpadaczkowych określana jest w oparciu o terapię skojarzoną. Należy jednak przypuszczać, że dawka w monoterapii będzie zbliżona; zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [86]-[89], [98], dawkowanie lewetyracetamu, karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu w monoterapii i terapii skojarzonej jest takie samo[‡].

Dawkowanie określone na podstawie wartości DDD zawiera się w zakresie dawkowania określonym na podstawie opinii ekspertów (por. tabela poniżej) i tym samym jest zgodne z praktyką kliniczną.

W badaniach klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] dowodzących porównywalnej efektywności klinicznej okskarbazepiny oraz karbamazepiny, walproinianu sodu (lub kwasu walproinowego z walproinianem sodu), lewetyracetamu uwzględniono następujące dawkowania komparatorów:

[‡] w przypadku karbamazepiny i kwasu walproinowego z walproinianem sodu w charakterystyce produktu leczniczego nie rozróżniono dawkowania w monoterapii od terapii skojarzonej [86], [88]; w pozostałych przypadkach dawkowanie podano w zależności od tego czy lek stosowany jest w monoterapii, czy w terapii skojarzonej [87], [89], [98].

- 626 mg w grupie osób odpowiadających na leczenie w przypadku porównania z karbamazepiną [30], [32] (rzeczywiste dawkowanie),
- 14,4 mg/kg m.c., mediana masy ciała 40,2 kg, średnia dobową dawką równą 578,88 mg w przypadku karbamazepiny [84] (rzeczywiste dawkowanie),
- 20,7 mg/kg m.c., mediana masy ciała 33,3 kg, średnia dobową dawką równą 689,31 mg w przypadku walproinianu sodu [84] (rzeczywiste dawkowanie),
- 20-30 mg/kg m.c. w przypadku lewetyracetamu [85] (planowane dawkowanie, brak informacji o rzeczywistym dawkowaniu).

Dawkowanie uwzględnione w badaniach klinicznych jest niższe od dawkowania określonego na podstawie wartości DDD. Biorąc jednak pod uwagę wysoką zbieżność dawkowania na podstawie DDD z dawkowaniem odpowiadającym praktyce klinicznej w Polsce, zasadne wydaje się przyjęcie wartości DDD w ramach analizy podstawowej. Na podstawie dostępnych informacji klinicznych z badań zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] nie ma możliwości estymacji rzeczywistego dawkowania opcjonalnych technologii refundowanych zapewniających takie same efekty zdrowotne jak stosowanie wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (rozbieżności w przedstawionym dawkowaniu wnioskowanej technologii, zależne od komparatora i populacji chorych z badania klinicznego; brak badań klinicznych obejmujących jednocześnie wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku dla wszystkich porównywanych substancji czynnych). Należy również zaznaczyć, że zarówno dawkowanie komparatorów jak i wnioskowanej technologii lekowej określone w ramach badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] jest niższe od DDD, przy zachowaniu zazwyczaj podobnego stosunku dawek wnioskowanej technologii i komparatorów jak w przypadku stosunku DDD. Jedynie w przypadku badania SANAD dawka wnioskowanej technologii była zbliżona do DDD podczas gdy dawka karbamazepiny była niższa od DDD o niecałe 40%. Niemniej jednak różnice w dawkowaniu leków mogą przynajmniej częściowo odpowiadać za różnice w QALY pomiędzy porównywanymi technologiami w ramach badania SANAD [30], [32].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkowanie komparatorów określone na podstawie opinii ekspertów (odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w rozdziale 12.1.). Uwzględniono wartości średnie, minimalne i maksymalne (por. tabela poniżej).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Tabela 2. Dawkowanie technologii opcjonalnych - na podstawie opinii ekspertów; analiza wrażliwości[§].

Ekspert	Lewetyracetam	Karbamazepina	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Kwas walproinowy
Ekspert 1	■	■	■	■	■
Ekspert 2	■	■	■	■	■
Ekspert 3	■	■	■	■	■
Ekspert 4	■	■	■	■	■
Ekspert 5	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■
Minimum	■	■	■	■	■
Maksimum	■	■	■	■	■

2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Oxepilax® oraz zakres wnioskowanego wskazania [40].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [28] Oxepilax® wskazany jest w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Lek może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Zgodnie z wnioskowanym zakresem wskazań do objęcia refundacją, populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią pacjenci z ww. populacji poddani terapii I rzutu **, przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie.

Nie uwzględniono pacjentów z padaczką oporną na leczenie zgodnie z definicją przyjętą przez Ministra Zdrowia, gdyż stanowią oni populację docelową odrębnego wniosku refundacyjnego dla produktu Oxepilax® (wniosek o objęcie refundacją w „padaczkę oporną na leczenie”, zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego, w najbliższym czasie będzie oceniony przez Ministerstwo Zdrowia).

[§] nie uwzględniono odpowiedzi eksperta 1. w przypadku dawkowania karbamazepiny, walproinianu sodu z kwasem walproinowym oraz walproinianu sodu oraz eksperta 5. w przypadku dawkowania walproinianu sodu z kwasem walproinowym, w przypadku dawkowania kwasu walproinowego nie uwzględniono odpowiedzi eksperta 1., 4. i 5. ponieważ wskazali oni dawkowanie w przeliczeniu na kg m.c. - brak jest informacji o średniej masie ciała pacjenta z analizowanej populacji i tym samym nie możliwe jest określenie średniej dobowej dawki wyrażonej w mg

** zgodnie z definicją przedstawioną w komunikacie Ministra Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-lekow-przeciwdrgawkowych>

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji w latach 2015 – 2017 przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [81].

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

Okskarbazepina vs lewetyracetam oraz kwas walproinowy i jego pochodne

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [41], na drodze przeprowadzonych porównań bezpośrednich ustalono, że:

- stosowanie ocenianego produktu jest tak samo skuteczne w odniesieniu do stosowania walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego pod względem odsetka pacjentów z brakiem napadów padaczkowych; wykazano również, że porównywane substancje cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa - nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów doznających poszczególnych działań niepożądanych w grupie leczonych okskarbazepiną oraz w grupie leczonych kwasem walproinowym lub jego pochodnymi; wyjątek stanowi różnica w odsetku występowania „łysienia” - w przypadku pacjentów leczonych okskarbazepiną nie obserwowano (0 zdarzeń w grupie) takiego działania niepożądanego, natomiast w grupie kontrolnej zaobserwowano go u 3 pacjentów (10,3%); odnaleziono informacje na temat potencjalnego wpływu łysienia na jakość życia pacjenta; w badaniu [90] uwzględniono spadek jakości życia związany z wystąpieniem wyłysienia u pacjentów z padaczką, w okresie wolnym od napadów (waga jakości życia równa 0,837 w przypadku łysienia oraz 1 w przypadku braku działań niepożądanych); nie odnaleziono natomiast informacji na temat wpływu łysienia na długość życia (prawdopodobny brak wpływu działania niepożądanego na LY); wystąpienie powyższego działania niepożądanego prawdopodobnie nie wymaga dodatkowej terapii (nie wpływa więc na koszt leczenia); w przypadku dużego nasilenie wskazanego działania niepożądanego, które mogłoby się wiązać z utratą jakości życia, pacjent poddany leczeniu prawdopodobnie zmieni lek na inny, niwelując w ten sposób spadek użyteczności; w związku z powyższym nie uwzględniono wyżej opisanej różnicy w ramach analizy ekonomicznej, co jest podejściem konserwatywnym na korzyść komparatora;
- stosowanie ocenianego produktu jest tak samo skuteczne w odniesieniu do stosowania lewetyracetamu pod względem odsetka pacjentów z brakiem napadów padaczkowych, redukcji napadów padaczkowych (o 75%, 50% oraz mniej niż 25%); wykazano również, że porównywane substancje cechują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa - nie wykazano istotnych statystycznie

różnic w odsetku pacjentów doznających jakiegokolwiek działania niepożądane w grupie leczonych okskarbazepiną oraz w grupie leczonych lewetyracetamem.

Nie uwzględniono dodatkowych efektów zdrowotnych zastosowania okskarbazepiny w odniesieniu do lewetyracetamu i kwasu walproinowego lub jego pochodnych ponieważ na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii ww. komparatorami przy ocenie wyników skuteczności. Nie uwzględniono również różnic w profilu bezpieczeństwa ponieważ nie wykazano ich wpływu na wysokość uzyskiwanego QALY lub koszty terapii.

Okskarbazepina vs karbamazepina

W odniesieniu do karbamazepiny, okskarbazepina okazała się [41]:

- tak samo skuteczna pod względem ryzyka wycofania pacjentów z badania,
- tak samo skuteczna pod względem liczby zgonów ogółem oraz liczby zgonów związanych z padaczką,
- tak samo skuteczna pod względem liczby pacjentów z niepowodzeniem leczenia,
- tak samo skuteczna pod względem czasu do osiągnięcia remisji,
- tak samo skuteczna pod względem czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego,
- bardziej skuteczna ($p < 0,05$) pod względem liczby zgonów niezwiązanych z padaczką - wskazana różnica nie została bezpośrednio uwzględniona w analizie ponieważ wykazano brak różnic w zgonach ogółem oraz zgonach związanych z padaczką; należy zaznaczyć, że istotnie statystycznie mniejsza liczba zgonów niezwiązanych z padaczką w grupie leczonej okskarbazepiną mogła przyczynić się do wyższej liczby QALY w tej grupie w porównaniu z grupą pacjentów leczonych karbamazepiną (obserwowano średni wzrost QALY o około 8% w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną, ale prawdopodobnie nieistotny statystycznie - pokrywające się 95% przedziały ufności dla liczby QALY w grupach) [30], [32].

W opracowaniu uwzględniono profil bezpieczeństwa dla populacji PP (*per protocol*), ponieważ projekt badania SANAD [30] zezwalał na zmianę leczenia w przypadku braku skuteczności lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. W związku z powyższym pacjenci z populacji ITT (*intention to treat*) mogli być leczeni więcej niż jedną substancją i ich profil bezpieczeństwa nie odzwierciedla profilu bezpieczeństwa danego leku [30]. Populacja PP dotyczy natomiast działań niepożądanych w okresie stosowania leków zgodnych z randomizacją (ocena profilu bezpieczeństwa w okresie stosowania pierwszego leku, przed zmianą na inny) [30].

Istotną statystycznie różnicę w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych w grupie leczonej okskarbazepiną oraz karbamazepiną wykazano w przypadku: podwójnego widzenia (na korzyść karbamazepiny), nudności (na korzyść karbamazepiny), wzrostu masy ciała (na korzyść okskarbazepiny) [41].

Wykazano, że podwójne widzenie oraz nudności wpływają na obniżenie jakości życia w trakcie trwania zdarzenia [31] (por. rozdział 3.6.2.). Spadek jakości życia w wyniku jednego dnia z nudnościami lub podwójnym widzeniem wyniósł odpowiednio 0,23 lub 0,26. Powyższe wartości uzyskano na podstawie badania przeprowadzonego na grupie 200 pacjentów z napadami częściowymi, którzy oceniali jakość życia w skali od 0 do 100 w dniu bez napadów oraz dla hipotetycznego dnia z napadem lub jakimkolwiek działaniem niepożądanym związanym z leczeniem przeciwpadaczkowym [31]. Odnaleziono również informację na temat wpływu wzrostu masy ciała na jakość życia pacjentów z padaczką - w badaniu [90] uwzględniono wagę użyteczności w przypadku wystąpienia wzrostu masy ciała równą 0,988, podczas gdy waga użyteczności dla stanu wolnego od działań niepożądanych wyniosła 1. Należy podkreślić, że wzrost masy ciała, podwójne widzenie oraz nudności zaobserwowano odpowiednio u 0 (0%), 6 (3%) oraz 13 (6,6%) z 197 pacjentów leczonych okskarbazepiną i u 7 (2%), 2 (0,6%) oraz 6 (1,7%) z 358 pacjentów leczonych karbamazepiną, w związku z powyższym potencjalny wpływ ww. działań na jakość życia byłby niewielki i można uznać, że pacjenci leczeni zarówno jednym jak i drugim schematem osiągną zbliżoną jakość życia. Wyniki badania SANAD wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną [30], [32] (ocena jakości życia metodą EQ-5D; różnica -0,01, 95% CI: -0,07 do 0,05). Powyższe potwierdza zanedbywalny wpływ wymienionych działań niepożądanych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji. Autorzy badania wskazują jednak, że brak różnic w jakości życia pacjentów z porównywanych grup może wynikać z faktu, że chorzy z najniższą jakością życia nie wypełnili kwestionariusza, co potencjalnie spowodowało częściowe lub całkowite utracenie ważnych efektów i tym samym brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do różnicy w jakości życia pomiędzy grupami [30].

W badaniu klinicznym [30] przeprowadzono również analizę kosztów-użyteczności z uwzględnieniem indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania. Wyniki analizy przedstawiono pod postacią lat życia skorygowanych o jakość. Wykazano, że stosowanie okskarbazepiny wiąże się z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość niż stosowanie karbamazepiny (wartość QALY dla okskarbazepiny: 1,611, 95% CI: 1,50 do 1,72; wartość QALY dla karbamazepiny: 1,491, 95% CI: 1,38 do 1,60; różnica: 0,12; skrajny zakres określony na podstawie 95% CI wyników w grupach^{††}: -0,10 do 0,34). Autorzy badania [30] zaobserwowali, że pacjenci biorący udział w badaniu jakości życia są bardziej

^{††} uwzględniono dolną wartość 95% CI dla QALY dla okskarbazepiny i górną dla karbamazepiny (wariant skrajny minimalny) oraz górną wartość 95% CI dla QALY dla okskarbazepiny i dolną dla karbamazepiny (wariant skrajny maksymalny)

zadowoleni z ich obecnego stanu niż osoby nieodpowiadające na badanie. Powyższe obciążenie może wpływać na interpretację jakości życia oraz wyniki w postaci QALY. Z drugiej strony wyniki analizy ekonomicznej [30] mogą wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost QALY o 8% [30]), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie, różnice w zakresie QALY. Powodem powyższego może być m.in.: kumulacja dodatkowych efektów skuteczności i profilu bezpieczeństwa, brak raportowania punktów końcowych badania klinicznego SANAD [30] wskazującego na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną (np. drugorzędowe punkty końcowe wpływające istotnie na QALY). Autorzy badania [30] podkreślają również, że brak jest twardych dowodów (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych okskarbazepiną i tym samym słaba moc statystyczna porównania) na przewagę w skuteczności klinicznej okskarbazepiny nad karbamazepiną i tym samym wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD powinny być traktowane z ostrożnością. Nie jest pewne czy w analizie ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD uwzględnione zostały różnice w śmiertelności pacjentów z porównywanych grup. Jeżeli te dane zostały uwzględnione, obserwowany wzrost QALY w grupie okskarbazepiny można wytłumaczyć częściowo mniejszym ryzykiem zgonu z powodu niezwiązanego z padaczką obserwowanym w całym horyzoncie badania SANAD (punkt końcowy omówiony na etapie przeglądu systematycznego [41]). Różnice w dawkowaniu również mogą stanowić wytłumaczenie obserwowanych różnic w QALY (por. rozdziały 2.2.2. i 2.3.2.).

W związku z powyższym, w odniesieniu do karbamazepiny, uwzględniono dwa podejścia:

- pierwsze uwzględniła różnicę w skuteczności porównywanych interwencji (okskarbazepina, karbamazepina) i efekty w postaci lat życia skorygowanych o jakość raportowane w badaniu SANAD [30], [32] (adaptacja opublikowanej analizy kosztów-użyteczności polegająca na uwzględnieniu kosztów leczenia charakterystycznych dla warunków polskich),
- drugie pomija różnicę w osiągniętych efektach zdrowotnych i zakłada taką samą skuteczność kliniczną okskarbazepiny oraz karbamazepiny.

W ramach porównania okskarbazepiny z karbamazepiną uwzględniono również różnice w częstości występowania działań niepożądanych i ich wpływ na koszty.

Podsumowanie

Tym samym w celu uwzględnienia wszystkich potencjalnych efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych

sposobów postępowania przeciwpadaczkowego, ale wyłącznie w odniesieniu do stosowania karbamazepiny.

W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [30], [32].

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej (wariant uwzględniający różnice w skuteczności klinicznej):

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

Kalkulacje w ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono *de novo*. W ramach analizy kosztów-użyteczności dokonano adaptacji wyników opublikowanej analizy ekonomicznej

przeprowadzonej równolegle do badania klinicznego SANAD [30]. Wykorzystano wyniki badania SANAD [30] w postaci lat życia skorygowanych o jakość oraz przeprowadzono *de novo* analizę kosztów charakterystycznych dla warunków polskich, przy braku dostępu do szczegółowego zużycia zasobów medycznych w ramach badania SANAD [30].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1]-[20], [22].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów z analizowanej populacji, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich. Brakuje również dowodów bezpośrednio wskazujących na wpływ postępowania przeciwpadaczkowego na wysokość kosztów pośrednich w warunkach polskich (prawdopodobny brak różnic w kosztach pośrednich między porównywanymi technologiami medycznymi w przypadku takiej samej skuteczności).

3.3. HORYZONT CZASOWY

W opracowaniu przyjęto dwie techniki analityczne: analizę kosztów-użyteczności i analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

Z uwagi na przyjętą strategię analityczną analizy kosztów-użyteczności (por. rozdział 3.1.), tj. adaptacja wyników analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD [30], horyzont czasowy w ramach analizy kosztów-użyteczności przyjęto na poziomie 2 lat. Powyższy horyzont został przyjęty w ramach analizy ekonomicznej [30] (okres gromadzenia danych dotyczących zużycia zasobów medycznych w ramach badania SANAD, który został przyjęty przez autorów badania [30], [32] jako horyzont analizy ekonomicznej), której wyniki w postaci QALY zaadaptowano do niniejszej analizy. W celu spełnienia Wytycznych oceny technologii medycznych (por. pkt 4.3. Wytycznych [1]), w ramach analizy kosztów dla analizy kosztów-użyteczności przyjęto taki sam horyzont czasowy równy 2 lata.

Horyzont czasowy w ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto na poziomie równym średniemu czasowi trwania terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Uzasadnieniem powyższego jest przyjęty brak różnic w efektach zdrowotnych, czego konsekwencją jest taki sam okres podawania leków i takie same wyniki zdrowotne. Horyzontem właściwym dla analizy ekonomicznej jest okres, w którym manifestują się wszystkie różnice pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi. Przy braku różnicy w wynikach leczenia, w tym długości stosowania leków, różnice dotyczyć będą wyłącznie kosztów związanych ze stosowaniem leków (koszt farmakoterapii i ewentualnie koszt terapii niektórych działań niepożądanych niewpływających na długość terapii).

Z uwagi na brak danych na temat rzeczywistego średniego okresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji możliwe są dwa podejścia jego estymacji: (1) określenie średniego czasu trwania leczenia na podstawie opinii ekspertów klinicznych (badanie kwestionariuszowe) lub (2) określenie średniego czasu trwania leczenia na podstawie opublikowanych danych dotyczących leczenia w warunkach praktyki klinicznej z innych krajów, w długim horyzoncie czasowym (badania kliniczne SANAD [30]).

W wariancie (1) wykorzystano odpowiedzi trzech ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym do oceny średniego czasu trwania terapii. Eksperti wskazali, że farmakoterapia padaczki I rzutu trwa średnio 20 miesięcy (zakres: 12-24; odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w arkuszu "Ankieta" skoroszytu dołączonego do opracowania), czyli 1,67 lat (zakres: 1-2). Wartość minimalną z odpowiedzi ekspertów, tj. 1 rok, uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (wartość minimalna dla horyzontu).

W przypadku wariantu (2) oceny horyzontu czasowego dostępne były informacje wyłącznie na temat odsetka pacjentów na terapii (r) w danym okresie obserwacji badania klinicznego (t ; kolejne lata badania SANAD [30]).

W celu estymacji średniego okresu stosowania leku na podstawie ww. danych niezbędne było przyjęcie założeń dotyczących modelu przeżycia na terapii (funkcji hazardu związanej z tym modelem). W opracowaniu uwzględniono model wykładniczy, który wiąże się z założeniem takiego samego prawdopodobieństwa dyskontynuacji w każdym punkcie czasowym (funkcja stała hazardu).

Przeżycie na terapii (odsetek pacjentów przyjmujących dany lek w analizowanym punkcie czasowym) zgodnie z modelem wykładniczym definiowane jest jako:

$$S(t) = \exp(-\lambda \cdot t) \quad (1)$$

Średni okres stosowania leku (M) definiowany jest jako całka oznaczona:

$$M = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

W przypadku modelu wykładniczego średni okres przeżycia na terapii ulega skróceniu do wyrażenia $1/\lambda$.

Na podstawie danych dostępnych z badania klinicznego (r, t), przy uwzględnieniu wzoru (1), możliwe jest określenie parametru modelu wykładniczego λ :

$$S(t) = \exp(-\lambda \cdot t) \Rightarrow r = \exp(-\lambda \cdot t) \Rightarrow \ln(r) = -\lambda \cdot t \Rightarrow \lambda = \frac{-\ln(r)}{t} \Rightarrow$$
$$\lambda = \frac{\ln(1/r)}{t}$$

Wartość parametru lambda obliczona na podstawie powyższego wzoru wyniosła 0,2811. Następnie obliczoną wartość można wykorzystać do estymacji średniego czasu:

$$M = \frac{t}{\ln(1/r)}$$

Średni czas trwania terapii pacjenta z analizowanej populacji wyniósł 3,56 lat (na podstawie odsetka pacjentów leczonych pod koniec 2. roku; wartość uwzględniona w ramach analizy wrażliwości).

Przeprowadzono również obliczenia z uwzględnieniem odsetka pacjentów leczonych pod koniec 1., 3., 4., 5., 6. roku i uzyskano średnie czasy trwania terapii równe odpowiednio: 2,32 lata, 4,73 lata, 5,77 lat, 6,26 lat, 6,55 lat. W ramach analizy uwzględniono wyłącznie wartość obliczoną na podstawie odsetka pacjentów leczonych pod koniec 2. roku, ponieważ uznano, że ten okres cechował się najwyższą intensywnością zbierania informacji na temat pacjentów i zużytych zasobów oraz jest zgodny z horyzontem uwzględnionym w ramach analizy kosztów-użyteczności.

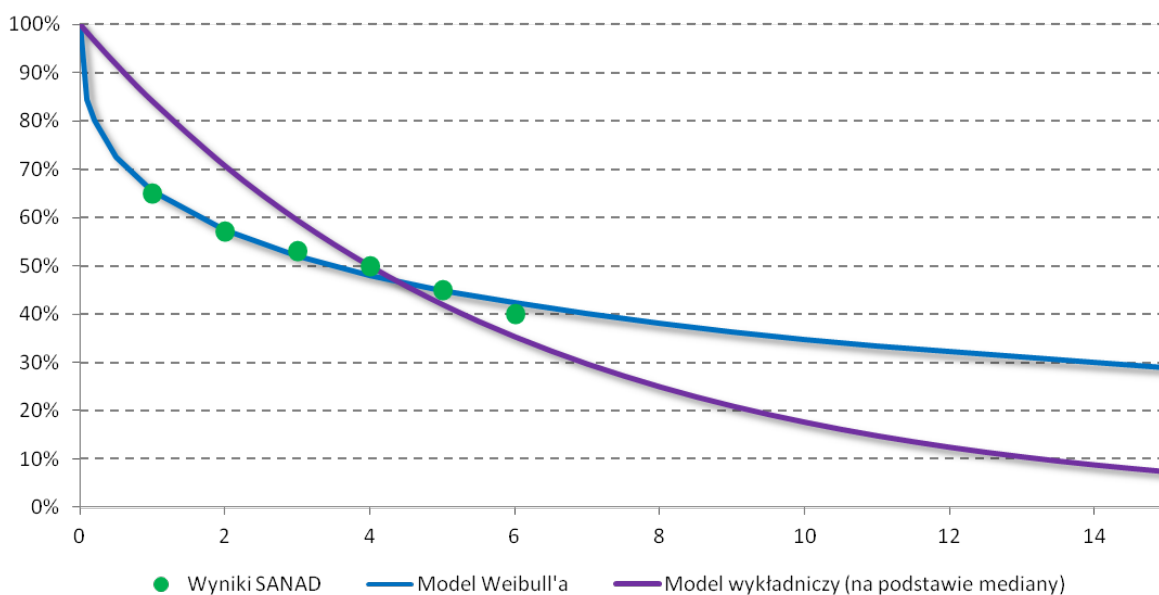
Możliwa była również estymacja parametru lambda na podstawie mediany czasu przeżycia na terapii (4 lata opierając się na danych przedstawionych dla kolejnych lat terapii na wykresie 5. w publikacji [32]).

Wprowadzono modyfikację ww. wzoru z przyjęciem $r=50\%$ i sprowadzono wyrażenie na średni czas terapii do postaci:

$$\lambda = \frac{-\ln(50\%)}{t} = \frac{\ln\left(\frac{1}{50\%}\right)}{t} = \frac{\ln(2)}{t} \Rightarrow M = \frac{t}{\ln(2)}$$

Wartość parametru lambda obliczona na podstawie powyższego wzoru wyniosła 0,1733. Średni czas trwania terapii pacjenta z analizowanej populacji wyniósł 5,77 lat (na podstawie mediany czasu do dyskontynuacji leczenia; wartość uwzględniona w ramach analizy podstawowej).

Przeprowadzono również analizę dotyczącą przeżycia na terapii z badania SANAD [30]. Do danych z badania SANAD (wykres 5. [32]) dopasowano standardowe modele przeżycia z modelem Weibull'a jako najlepszym dopasowaniem oceniając na podstawie R^2 dla liniowych zależności charakterystycznych dla poszczególnych modeli przeżycia [93]. Z wykorzystaniem modelu Weibull'a określono, że średni czas terapii to 29,54 lat w całym maksymalnym okresie ekstrapolacji (od punktu początkowego do nieskończoności).



Rysunek 1. Dopasowanie modelu Weibull'a dla przeżycia na terapii do danych z badania SANAD [30], [32].

W modelu przeżycia Weibull'a występuje zjawisko cechujące się przeżyciem na terapii znacznego odsetka pacjentów nawet po kilkudziesięciu latach (14% po 50 latach; 7% po 100 latach; tzw. cięższy prawy ogon w odniesieniu do rozkładu wykładniczego dopasowanego na do mediany przeżycia na terapii), co istotnie zawyża średni okres leczenia określony do nieskończoności. Średni wiek pacjentów

w punkcie początkowym badania SANAD to 38,3 lat [30]. Oznacza to, że realny horyzont życia dla standardowego pacjenta włączonego do badania SANAD to maksymalnie 72 lata (do 110. roku życia). W horyzoncie 72 lat średni czas przeżycia z wykorzystaniem modelu Weibull'a wynosi około 15,77 lat (oceniając na podstawie modelu Markowa z miesięcznymi cyklami i prawdopodobieństwem zaprzestania leczenia w cyklu określonym na podstawie dopasowanego modelu Weibull'a).

Ww. wartość uwzględniono w opracowaniu jako maksymalny horyzont czasowy analizy – maksymalny okres stosowania porównywanych interwencji w praktyce klinicznej (uwzględniony w ramach analizy wrażliwości).

Na uwagę zasługują różnice pomiędzy charakterem horyzontu czasowego uwzględnionego w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów.

W ramach analizy kosztów-użyteczności, w celu odzwierciedlenia uwzględnionych wyników opublikowanej analizy ekonomicznej przy badaniu SANAD, horyzont ustalono na poziomie 2 lat. W ramach tego okresu, obserwacji poddano pacjentów stosujących porównywane technologie (okskarbazepina i karbamazepina), ale również część wejściowej kohorty pacjentów, u których ze względu na brak skuteczności lub tolerancji leczenia konieczne było zastosowanie innych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę kosztu stosowania porównywanych interwencji u standardowego pacjenta przez cały okres ich stosowania (brak leczenia kolejnego rzutu). W praktyce w kolejnych latach od zastosowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji, kontynuacja leczenia dotyczyć będzie coraz mniejszego odsetka wejściowej grupy pacjentów. Obserwacja standardowego pacjenta, przez okres stosowania u niego porównywanych interwencji, pozwala odzwierciedlić średnie koszty stosowania danej substancji w wejściowej populacji chorych (raportowana w opracowaniu wartość z wysokim prawdopodobieństwem będzie zbliżona do średniego kosztu leczenia daną substancją czynną określonego na podstawie indywidualnych danych pacjentów). Pełne modelowanie analizy minimalizacji kosztów uwzględniające kolejne rzuty leczenia u części populacji pacjentów w kolejnych latach (obserwacja kohorty pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w miejsce obserwacji standardowego pacjenta) nie zmieniałoby wysokości inkrementalnego kosztu, ale wiązałoby się z koniecznością estymacji kosztu i odsetka kolejnych rzutów leczenia, co z kolei zwiększyłoby grono parametrów niepewnych analizy.

Horyzont poszczególnych wariantów analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] wykazano *non-inferiority* wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania: lewetyracetamu, kwasu walproinowego i jego pochodnych przy uwzględnieniu punktów końcowych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej (np. brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych) oraz bezpieczeństwa (por. rozdział 2.5.).

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] wykazano przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem karbamazepiny przy uwzględnieniu średnich wyników użyteczności (lata życia skorygowane o jakość, QALY) obserwowanych w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii wśród pacjentów włączonych do badania SANAD [30]. Jednocześnie wykazano brak różnic pomiędzy okskarbazepiną a karbamazepiną m.in. w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgon związany z padaczką, zgon ogółem, niepowodzenie leczenia, brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych [41]. Wykazano również różnice w częstości występowania następujących działań niepożądanych: podwójne widzenie, wzrost masy ciała, nudności (populacja PP badania [30]) (por. rozdział 2.5). Powyższe wyniki mogą wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności oraz istotne statystycznie różnice w profilu bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost QALY o 8% w horyzoncie 2 lat), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywające się 95% przedziały ufności dla liczby QALY w grupach), różnice w zakresie QALY.

Podsumowując, na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa względem wszystkich komparatorów i/albo brak wpływu punktów końcowych, wobec których wykazano istotną różnicę między interwencjami na długość terapii, długość życia, czy jakość życia. Wyłącznie w przypadku porównania z karbamazepiną dostępne są dowody wskazujące na znaczną przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie wyników użyteczności określonych równoległe do randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii (por. rozdział 2.5.).

W związku z powyższym uznano, że adekwatną techniką analityczną dla porównania analizowanej interwencji z kwasem walproinowym i jego pochodnymi, a także z lewetyracetamem jest analiza minimalizacji kosztów (zgodnie z § 5. ust. 3 i 6 rozporządzenia [34]) z kalkulacją różnicy w kosztach

stosowania porównywanych interwencji i kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności.

Dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną uwzględniono dwie równorzędne techniki analityczne:

- analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*; CMA) z kalkulacją różnicy w kosztach stosowania porównywanych interwencji i kalkulacją bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (wariant pomijający różnice w efektach zastosowania porównywanych interwencji) oraz
- analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*; CUA) z kalkulacją inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość); zaimplementowano bezpośrednio wyniki analizy ekonomicznej [30] w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, natomiast koszty terapii określono na drodze modelowania.

Uwzględniając wyniki badania SANAD [30] wskazujące na przewagę (prawdopodobnie nieistotną statystycznie, ale istotną klinicznie – 8% wzrost liczby QALY w dwuletnim okresie obserwacji) okskarbazepiny nad karbamazepiną pod względem QALY należy stwierdzić, że analiza minimalizacji kosztów odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, natomiast analiza kosztów-użyteczności uwzględnia przewagę wnioskowanej technologii określoną w ramach praktyki klinicznej i będącą np. efektem kumulacji korzystnych, choć nieistotnie statystycznie, różnych od karbamazepiny, efektów zdrowotnych (np. korzystniejsza struktura działań niepożądanych) i/albo obrazującym sytuację, w której nieznacznie wyższy efekt kliniczny przekłada się na znaczny wzrost wyników użyteczności (por. rozdział 2.5.).

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach analizy kosztów-użyteczności ustalony na poziomie 119 577 zł (trzykrotność Produktu Krajowego Brutto *per capita* w Polsce w latach 2010-2012; por. rozdział 12.2.).

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi i na tej

podstawie uznano, że zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków [26].

Niemniej jednak mając na uwadze przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono szczegółowych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Mając jednak na celu spełnienie wymagań stawianym analizom ekonomicznym przez Ministra Zdrowia [34], w analizie podstawowej przedstawiono zdyskontowane lata życia na terapii oraz zdyskontowane lata życia na terapii skorygowane o jakość z wykorzystaniem porównywanych interwencji oraz przedstawiono kalkulację współczynników kosztów-efektywności (CER) oraz kosztów-użyteczności (CER) jako iloraz kosztu całkowitego i odpowiednio liczby lat życia oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość w trakcie stosowania porównywanych interwencji.

W przypadku obecności kilku opcjonalnych technologii refundowanych cechujących się takimi samymi efektami zdrowotnymi jak wnioskowana technologia (we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] będzie równa minimalnej cenie zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [34], co obrazują poniższe przekształcenia.

Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] w przypadku obecności kilku opcjonalnych technologii refundowanej można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = \min_{1 \leq i \leq n} CER_i$$

gdzie n to liczba technologii opcjonalnych (równa 4), a i to numer technologii opcjonalnej (od 1 do 4).

Czyli:

$$\left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY} \right)_{wnioskowana\ technologia} = \min_{1 \leq i \leq n} \left(\frac{\text{Koszt całkowity}}{QALY} \right)_i$$

Jeżeli wyniki zdrowotne wszystkich grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.5.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$\text{Koszt całkowity}_{wnioskowana\ technologia} = \min_{1 \leq i \leq n} \text{Koszt całkowity}_i$$

Zrównanie kosztów to warunek progowy o którym mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] w odniesieniu do najtańszej z danej perspektywy technologii medycznej. Należy zatem stwierdzić, że ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu Oxepilax[®], o których mowa w § 5 ust. 6 pkt

3 są równe minimalnej cenie zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),
- ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 2 rozporządzenia [34]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [34]),
- cen zbytu netto przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do każdego komparatora jest równy 119 577 zł (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 4 rozporządzenia [34],
- cen zbytu netto przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 rozporządzenia [34]).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], wnioskowanie z analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono z uwzględnieniem progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie wymagane punkty końcowe analizy ekonomicznej [34] (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „AW CMA”, „AW CUA”).

3.5. MODELOWANIE

Analiza minimalizacji kosztów

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów

jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych.

Z uwagi na Minimalne Wymagania Ministra Zdrowia [34], w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono również oszacowania wyników zdrowotnych.

Lata życia w ramach analizy minimalizacji kosztów określono jako zdyskontowany średni czas leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji (por. rozdział 3.3.), natomiast liczbę lat życia skorygowanych o jakość określono jako iloczyn liczby lat życia oraz wagi użyteczności określonej dla analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.2.), co odzwierciedla zdyskontowaną, sumaryczną liczbę QALY obserwowaną w trakcie stosowania porównywanych interwencji u standardowego pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy minimalizacji kosztów obserwowano standardowego pacjenta przez średni czas trwania terapii I rzutu (uwzględniono możliwość leczenia wyłącznie porównywanymi interwencjami). Z uwagi na wykazany brak różnic w skuteczności porównywanych leków, nie uwzględniono różnic w terapii kolejnych rzutów.

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy). W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono 6 kohort, tj. pacjentów leczonych: okskarbazepiną, karbamazepiną, walproinianem sodu, kwasem walproinowym z walproinianem sodu, kwasem walproinowym lub lewetyracetamem.

Z uwagi na fakt, że horyzont analizy minimalizacji kosztów równy jest średniemu czasowi trwania terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji, w ramach analizy minimalizacji kosztów założono, że 100% pacjentów leczonych jest analizowanymi substancjami przez cały horyzont analizy (wynika to z charakteru przyjętego horyzontu czasowego; por. rozdział 3.3.).

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono koszt działań niepożądanych związanych z leczeniem przeciwpadaczkowym, gdyż wykazano różnice w profilu bezpieczeństwa pomiędzy okskarbazepiną a karbamazepiną oraz wykazano wpływ tych działań niepożądanych na koszty terapii (por. rozdział 2.5. oraz 3.6.). W ramach analizy minimalizacji kosztów różnice w profilu bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie w przypadku porównania okskarbazepiny z karbamazepiną. W przypadku porównania ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami założono brak różnic w profilu bezpieczeństwa (takie samo ryzyko działań niepożądanych i sumaryczny koszt leczenia jak w przypadku okskarbazepiny).

Metody estymacji kosztu leczenia działań niepożądanych zostały opisane w rozdziale 3.6.

Analiza kosztów-użyteczności

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono kalkulacje pozwalające określić średnie koszty stosowania porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce wśród pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w punkcie początkowym, w horyzoncie analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej równoległe do badania SANAD (2 lata) [30].

Nie przeprowadzono modelowania efektów klinicznych - uwzględniono bezpośrednio wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do referencyjnego badania klinicznego SANAD [30]. Z uwagi na brak szczegółowych danych w publikacji [30], [32] niemożliwe było odwzorowanie modelowania efektów klinicznych w postaci lat życia skorygowanych o jakość czy precyzyjnego określenia zużycia zasobów medycznych. Na tej podstawie adaptacja wyników opublikowanej analizy ekonomicznej polegała na przypisaniu efektom obserwowanym w badaniu (QALY) średnich kosztów ponoszonych na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce, przy uwzględnieniu dostępnych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów włączonych do badania SANAD (odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku oraz struktura leczenia kolejnego rzutu u pacjentów, u których w trakcie stosowania okskarbazepiny lub karbamazepiny wystąpiła konieczność zmiany schematu leczenia).

Modelowano konsekwencje kosztowe leczenia padaczki z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Modelowanie polegało przede wszystkim na:

- określeniu zużycia ocenianej interwencji oraz komparatora w horyzoncie analizy,
- określeniu zużycia dziennych dawek substancji stosowanych w kolejnych rzutach leczenia,
- identyfikacji polskich danych kosztowych - kosztów uwzględnionych substancji czynnych, kosztów opieki, terapii działań niepożądanych

Powodem przeprowadzenia modelowania było określenie kosztów terapii przeciwpadaczkowej w warunkach polskich.

W ramach analizy kosztów-użyteczności obserwowano pacjenta przez okres 2 lat od rozpoczęcia leczenia. W okresie tym możliwa była zmiana terapii na leczenie kolejnego rzutu.

Zgodnie z założeniami badania SANAD [30] powodem dyskontynuacji leczenia I rzutu padaczki było wystąpienie nieakceptowanych działań niepożądanych lub brak skuteczności leczenia. Zgodnie z założeniami badania SANAD, pacjenci w opisanych powyżej przypadkach mogli zmienić terapię na inną

(monoterapię lub politerapię) przeciwpadaczkową. Wyniki badania wskazują, że po niepowodzeniu leczenia substancją zgodną z randomizacją, pacjenci leczeni okskarbazepiną stosowali najczęściej karbamazepinę (12,1%), lamotryginę (30,3%) oraz walproinian (18,2%), natomiast pacjenci leczenie karbamazepiną zmieniali terapię na lamotryginę (51,9%), lewetiracetam (11,1%), walproinian (14,8%; por. tabela poniżej).

W ramach oceny kosztu terapii kolejnego rzutu uwzględniono schematy stosowane u minimum 10% pacjentów, wymienione powyżej, raportowane w badaniu SANAD [30], [32] (por. tabela poniżej). Nie uwzględniono politerapii ponieważ brak jest informacji odnośnie substancji wchodzących w jej skład [30], [32]. Politerapia stosowana była u 14,8% pacjentów leczonych wcześniej karbamazepiną oraz u 18,2% pacjentów leczonych wcześniej okskarbazepiną.

Tabela 3. Substancje czynne stosowane po dyskontynuacji leczenia okskarbazepiną lub karbamazepiną [30], [32].

Substancja w kolejnym rzucie / substancja badana	Liczba pacjentów		Odsetek wśród wszystkich zmieniających schemat leczenia		Wystandaryzowane odsetki uwzględnionych schematów	
	Karbama-zepina	Okskarba-zepina	Karbama-zepina	Okskarba-zepina	Karbama-zepina	Okskarba-zepina
Karbamazepina	0	4	0,0%	12,1%	-	20,0%
Gabapentyna	0	1	0,0%	3,0%	-	-
Lamotrygina	14	10	51,9%	30,3%	66,7%	50,0%
Okskarbamazepina	1	0	3,7%	0,0%	-	-
Topiramát	1	2	3,7%	6,1%	-	-
Lewetiracetam	3	3	11,1%	9,1%	14,3%	-
Fenytoina	0	1	0,0%	3,0%	-	-
Walproinian	4	6	14,8%	18,2%	19,0%	30,0%
Politerapia	4	6	14,8%	18,2%	-	-

Substancje wymienione powyżej, uwzględnione w ramach kolejnego rzutu leczenia, po dyskontynuacji leczenia I rzutu okskarbazepiną lub karbamazepiną, są współfinansowane ze środków publicznych w leczeniu padaczki (w tym w leczeniu padaczki odpornej na leczenie) w Polsce [39]. Ich uwzględnienie jest również zgodne z polską praktyką kliniczną. Eksperti kliniczni określili, że standardowym postępowaniem u pacjentów z analizowanej populacji jest monoterapia I rzutu, zmiana na inną monoterapię lub politerapia, a następnie terapia padaczki odpornej na leczenie. Do badania SANAD włączono pacjentów z padaczką nowozdiagnozowaną, pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej monoterapii (pod warunkiem, że stosowany lek był inny niż uwzględnione w badaniu) oraz pacjentów, którzy byli w remisji napadów padaczkowych, ale doznali nawrotu po zaprzestaniu leczenia [30]. W związku z powyższym części pacjentów z analizowanej populacji, po niepowodzeniu leczenia okskarbazepiną lub karbamazepiną, poddanych zostanie terapii padaczki odpornej na leczenie, a część otrzyma politerapię lub inną monoterapię.

Zgodnie z założeniami analizy (opisanymi powyżej), po dyskontynuacji leczenia I rzutu, pacjent rozpoczyna leczenie kolejnego rzutu. W celu określenia kosztów terapii I i kolejnych rzutów, w ramach analizy kosztów-użyteczności określono liczbę dni terapii poszczególnych rzutów w horyzoncie analizy (osobno w 1. i 2. roku). Wykorzystano metody tablic trwania życia zakładające m.in., że dane zdarzenie (w tym przypadku zmiana schematu terapeutycznego) odbywa się w punkcie środkowym danego interwału (w analizowanym przypadku – roku, gdyż w badaniu SANAD raportowano odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z wykorzystaniem okskarbazepiny lub karbamazepiny każdego roku trwania badania klinicznego).

Wykorzystano informację o odsetku pacjentów leczonych po pierwszym i drugim roku trwania badania SANAD [30], który wyniósł odpowiednio 65% i 57% (wartość raportowana dla karbamazepiny; wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną; różnica w odsetku pacjentów leczonych pomiędzy karbamazepiną i okskarbazepiną: -2%, 95% CI: -11% do 8% po roku 1., oraz -1%, 95% CI: -11% do 9% po roku 2. [30]). Liczbę dni terapii I rzutu w roku 1. oraz w roku 2. obliczono na podstawie wzoru:

$$L_1 = 100\% \cdot L_r - L_r \cdot \frac{100\% - O_1}{2} = L_r \cdot \frac{100\% + O_1}{2}$$
$$L_2 = O_1 \cdot L_r - L_r \cdot \frac{O_1 - O_2}{2} = L_r \cdot \frac{O_1 + O_2}{2}$$

gdzie:

L_1 - liczba dni terapii w roku 1.,

L_2 - liczba dni terapii w roku 2.,

L_r - średnia liczba dni w roku, równa 365,25,

O_1 - odsetek pacjentów leczonych po zakończeniu 1. roku,

O_2 - odsetek pacjentów leczonych w po zakończeniu 2. roku.

Średnia liczba dni terapii I rzutu w roku 1. oraz w roku 2. wyniosła odpowiednio 301,33 oraz 222,80.

Liczbę dni terapii kolejnego rzutu w roku 1. oraz w roku 2. obliczono jako różnicę średniej liczby dni w roku (365,25) oraz liczby dni terapii I rzutu i wyniosła ona odpowiednio 63,92 oraz 142,45.

W celu określenia kosztów terapii, w ramach modelowania określono zdyskontowaną liczbę dni terapii I rzutu oraz zdyskontowaną liczbę dni terapii kolejnego rzutu przy uwzględnieniu rocznej stopy dyskontowej dla kosztów (por. rozdział 3.8.).

Na podstawie zdyskontowanej liczby dni terapii obliczono:

- zużycie analizowanych substancji (koszt farmakoterapii I rzutu),
- zużycie substancji stosowanych w kolejnych rzutach leczenia (koszt farmakoterapii kolejnych rzutów),
- koszt opieki,

w horyzoncie analizy (osobno dla 1. oraz 2. roku analizy w celu umożliwienia dyskontowania).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy). W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dwie kohorty - leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną.

W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono dwa wzajemnie wykluczające się stany: terapię I rzutu oraz terapię kolejnego rzutu (kolejne mono lub politerapia terapia padaczki lub terapia padaczki odpornej na leczenie - do badania SANAD włączono pacjentów z padaczką nowozdiagnozowaną, pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej monoterapii pod warunkiem, że stosowany lek był inny niż uwzględnione w badaniu oraz pacjentów, którzy byli w remisji napadów padaczkowych, ale doznali nawrotu po zaprzestaniu leczenia [30]). Przyjęto założenie o 100% przeżyciu całkowitym, co jest zbliżone do warunków badania SANAD [30], w którym obserwowano niskie ryzyko zgonu w całym okresie badania (obserwowano 18 zgonów na 378 pacjentów leczonych karbamazepiną oraz 5 zgonów na 210 leczonych okskarbazepiną w całym okresie badania SANAD [30], [32], z czego tylko odpowiednio 1 oraz 3 zgony związane były z padaczką).

Każdy pacjent przerywający leczenie I rzutu rozpoczynał leczenie kolejnego rzutu (zgodnie z projektem badania SANAD dyskontynuacja leczenia następowała w wyniku braku skuteczności leczenia lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych [30]; zgodnie z opinią ekspertów w takiej sytuacji rozpoczyna się kolejny rzut leczenia).

W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono koszt działań niepożądanych związanych z leczeniem przeciwpadaczkowym, gdyż wykazano istotne różnice w profilu bezpieczeństwa pomiędzy okskarbazepiną a karbamazepiną (por. rozdział 2.5. oraz 3.6.).

Metody estymacji kosztu leczenia działań niepożądanych zostały opisane w rozdziale 3.6.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących kosztów związanych z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1.).

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.8.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. zużycia leków na podstawie liczby dni terapii I i kolejnego rzutu) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. rozdział 12.1.) i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszytcie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu schematów opcjonalnych leczenia przeciwpadaczkowego przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41].

3.6.1. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OKSKARBAZEPINY W PORÓWNANIU DO KOMPparatorów

Porównanie okskarbazepiny z karbamazepiną

W badaniu porównującym bezpośrednio okskarbazepinę z karbamazepiną w leczeniu napadów padaczkowych częściowych analizowano następujące punkty końcowe: czas do niepowodzenia leczenia (czas od randomizacji do zaprzestania stosowania badanego preparatu ze względu na brak skuteczności lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych lub konieczność włączenia

innych leków przeciwpadaczkowych), czas od randomizacji do uzyskania remisji napadów padaczkowych trwającej 12 miesięcy, czas do uzyskania 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych, czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego, częstość występowania klinicznie istotnych działań niepożądanych oraz ograniczona ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D [41].

Wykazano, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z [41]:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z badania: z jakichkolwiek przyczyn, a także z powodu stwierdzenia braku analizowanej choroby,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń związanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w okresie analizowanym jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym wycofania z badania z powodu: nieadekwatnej kontroli napadów padaczkowych, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, braku stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *non-compliance*), wystąpienia zgonu związanego z padaczką, wystąpienia określonych działań niepożądanych, zaiscicia w ciążę, a także samodzielnej decyzji pacjenta o zakończeniu udziału w badaniu,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wycofania pacjentów z badania z powodu remisji choroby trwającej krócej niż 12 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wycofania pacjentów z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niezwiązanych z niepowodzeniem leczenia (raportowanych w momencie zakończenia okresu analizowanego jako czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia), w tym: wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia zgonu nie związanego z padaczką, utraty z okresu obserwacji, innych przyczyn,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa wycofania pacjentów z badania z powodu remisji napadów padaczkowych oraz szansy dalszego stosowania badanego preparatu w momencie zakończenia badania,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu niezwiązanego z padaczką,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub zgonu związanego z padaczką,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, w tym niepowodzenia leczenia definiowanego jako nieodpowiednia kontrola napadów padaczkowych lub wystąpienie nieakceptowalnych, klinicznie istotnych działań niepożądanych,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do osiągnięcia 12- oraz 24-miesięcznej remisji napadów padaczkowych (zarówno w populacji ITT, jak i PP),

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (zarówno w populacji ITT, jak i PP).

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa w populacji PP (*per protocol*; populacja zgodna z protokołem leczenia; działania niepożądane obserwowane tylko w okresie stosowania porównywanych interwencji) wykazano, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do karbamazepiny wiąże się z [41]:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wzrostu masy ciała,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, a także: zmęczenia/ znużenia/ senności/ letargu, depresji, bólu głowy, wysypki alergicznej, zaburzeń pamięci, zawrotów głowy, innych zaburzeń psychiatrycznych, neurologicznych lub zaburzeń ogólnych, pogorszenia napadów padaczkowych zmiany zachowania/ osobowości/ agresji, ataksji, stanu splątania/ dezorientacji, niepokoju/ pobudzenia/ nerwowości, utraty masy ciała, przypadkowego zranienia/ urazu, uczucia mrowienia/ zaburzeń czucia, zaburzeń snu, a także innych działań niepożądanych,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: nudności oraz ryzykiem podwójnego widzenia.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w jednej z porównywanych grup.

Tabela 4. Częstość występowania uwzględnionych działań niepożądanych [41].

Działanie niepożądane	Grupa badana okskarbazepina N=197	Grupa kontrolna karbamazepina N=358	RR/ Peto OR [95% CI]	Wartość p
Podwójne widzenie	6 (3,0%)	2 (0,6%)	5,45 [1,27; 23,45]	<0,05
Nudności	13 (6,6%)	6 (1,7%)	3,94 [1,57; 9,87]	<0,05
Wzrost masy ciała	0 (0,0%)	7 (2,0%)	0,21 [0,04; 0,99]	<0,05

Powyższe działania niepożądane zostały uwzględnione w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz w ramach analizy minimalizacji kosztów, przy ocenie kosztów poszczególnych terapii.

W ramach analizy nie uwzględniono bezpośrednio wpływu wymienionych działań niepożądanych na jakość życia z uwagi na wyniki badania SANAD, które wskazują na brak różnic w jakości życia pomiędzy grupą pacjentów leczonych okskarbazepiną i karbamazepiną [32]. Co więcej, wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD [30] mogą wskazywać na wyższą jakość życia (dodatnia różnica w liczbie QALY) w grupie pacjentów leczonych okskarbazepiną, co świadczy o dodatkowych efektach klinicznych po stronie ocenianej interwencji. Autorzy badania [30] zaobserwowali, że pacjenci biorący udział w badaniu jakości życia są bardziej zadowoleni z ich

obecnego stanu niż osoby nieodpowiadające na badanie. Powyższe obciążenie może wpływać na interpretację jakości życia oraz wyniki w postaci QALY. Z drugiej strony wyniki analizy ekonomicznej [30] mogą wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost QALY o 8% [30]), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywanie się 95% przedziałów ufności), różnice w zakresie QALY. Powodem powyższego może być m.in.: kumulacja dodatkowych efektów skuteczności i profilu bezpieczeństwa, brak raportowania punktów końcowych badania klinicznego SANAD [30] wskazującego na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną (np. drugorzędowe punkty końcowe wpływające istotnie na QALY).

W badaniu SANAD [30] nie podano informacji jakiego okresu czasu dotyczy raportowany odsetek działań niepożądanych. W związku z powyższym, w ramach analizy kosztów-użyteczności konieczne było poczynienie pewnych założeń. Przyjęto, że raportowany odsetek działań niepożądanych dotyczy średniego okresu ekspozycji na lek z badania SANAD [30], czyli 4 lat (mediana czasu do dyskontynuacji leczenia – w badaniu nie podano informacji na temat średniej ekspozycji na lek podawany zgodny z randomizacją).

Założono takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia danego działania niepożądanego w kolejnych latach horyzontu. W związku z powyższym obliczono roczny współczynnik występowania danego działania niepożądanego (ang. *rate*) na podstawie wzoru:

$$r_r = \frac{-\ln(1-r)}{t}$$

gdzie:

r_r - roczny wskaźnik występowania danego działania niepożądanego,

r – skumulowane prawdopodobieństwo danego działania niepożądanego raportowane w badaniu SANAD,

t – estymator średniej ekspozycji na dany lek w ramach badania klinicznego SANAD (mediana czasu terapii z badania SANAD w latach).

Roczne wskaźnik wystąpienia danego działania niepożądanego obliczone na podstawie powyższego wzoru przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Tabela 5. Roczny wskaźnik wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie [30].

Działanie niepożądane	Okskarbazepina*	Karbamazepina*
Podwójne widzenie	0,77% (0,28-1,51)	0,14% (0,02-0,39)
Nudności	1,71% (0,91-2,76)	0,42% (0,16-0,82)
Wzrost masy ciała	0,00% (nie dotyczy)	0,49% (0,20-0,92)

* w nawiasie podano wartość minimalną i maksymalną określoną na podstawie 95% przedziału ufności dla prawdopodobieństwa danego działania niepożądanego raportowanego w badaniu SANAD [30], określonego przy uwzględnieniu rozkładu beta ($n, N-n$), gdzie n – to liczba pacjentów z danym działaniem niepożądanym, a N – to całkowita liczba pacjentów.

W ramach analizy minimalizacji zdyskontowany koszt terapii danego działania niepożądanego obliczono jako iloczyn: zdyskontowanej liczby lat życia (przy stopie dyskontowej dla kosztów), rocznego wskaźnika wystąpienia danego działania niepożądanego (z tabeli powyżej) oraz kosztu leczenia jednego epizodu tego działania.

W ramach analizy kosztów-użyteczności, w celu określenia kosztu terapii działań niepożądanych, obliczono zdyskontowaną liczbę lat terapii I rzutu (jako iloraz zdyskontowanej liczby dni terapii I rzutu oraz liczby dni w roku, tj. 365,25; uwzględniono działania niepożądane raportowane tylko dla porównywanych interwencji, dla populacji PP badania SANAD [30], [32]).

Iloczyn powyższej wartości, obliczonego rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia danego działania niepożądanego (por. tabela powyżej) oraz kosztu jednostkowego poszczególnych działań niepożądanych w każdym roku jest równy zdyskontowanemu kosztowi leczenia działań niepożądanych w każdym roku.

Porównanie okskarbazepiny z walproinianem sodu, kwasem walproinowym lub kwasem walproinowym w połączeniu z walproinianem sodu

W bezpośrednim porównaniu okskarbazepiny z walproinianem sodu w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie, napadami wtórnie uogólnionymi wykazano, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z [41]:

- brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na analizowane funkcje poznawcze, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie wpływu zastosowanego leczenia na stopień inteligencji badanych pacjentów, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do walproinianu sodu wiąże się z [41]:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia wyłysienia,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zmęczenie, ból głowy, wysypka, zawroty głowy, zwiększenie apetytu, gorączka, zapalenie błony śluzowej nosa, ból brzucha, infekcje układu oddechowego, zapalenie gardła, pobudzenie psychomotoryczne oraz sedacja, raportowanych z częstością $\geq 5\%$ w każdej z porównywanych grup w okresie leczenia/ obserwacji wynoszącym 6 miesięcy

Porównanie okskarbazepiny z lewetyracetamem

W bezpośrednim porównaniu wykazano, że podanie okskarbazepiny w odniesieniu do lewetyracetamu wiąże się z [41]:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa braku napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy,
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa: braku napadów padaczkowych, a także 75%, 50% oraz $< 25\%$ redukcji częstości napadów padaczkowych w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że podanie okskarbazepiny w porównaniu do lewetyracetamu wiąże się z [41] brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 18 oraz 24 miesiące.

3.6.2. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z padaczką nowozdiagnozowaną (przed zakwalifikowaniem padaczki jako odpornej na leczenie).

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta z padaczką oraz jakości życia pacjenta, u którego w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły uwzględnione działania niepożądane (wzrost masy ciała, podwójne widzenie, nudności, łysienie).

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z padaczką nowozdiagnozowaną (przed zakwalifikowaniem padaczki jako odpornej na leczenie) oraz wpływu wystąpienia uwzględnionych w opracowaniu działań niepożądanych (pogorszenie napadów padaczkowych, podwójne widzenie, nudności) na jakość życia pacjentów z padaczką,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 04.05.2015).

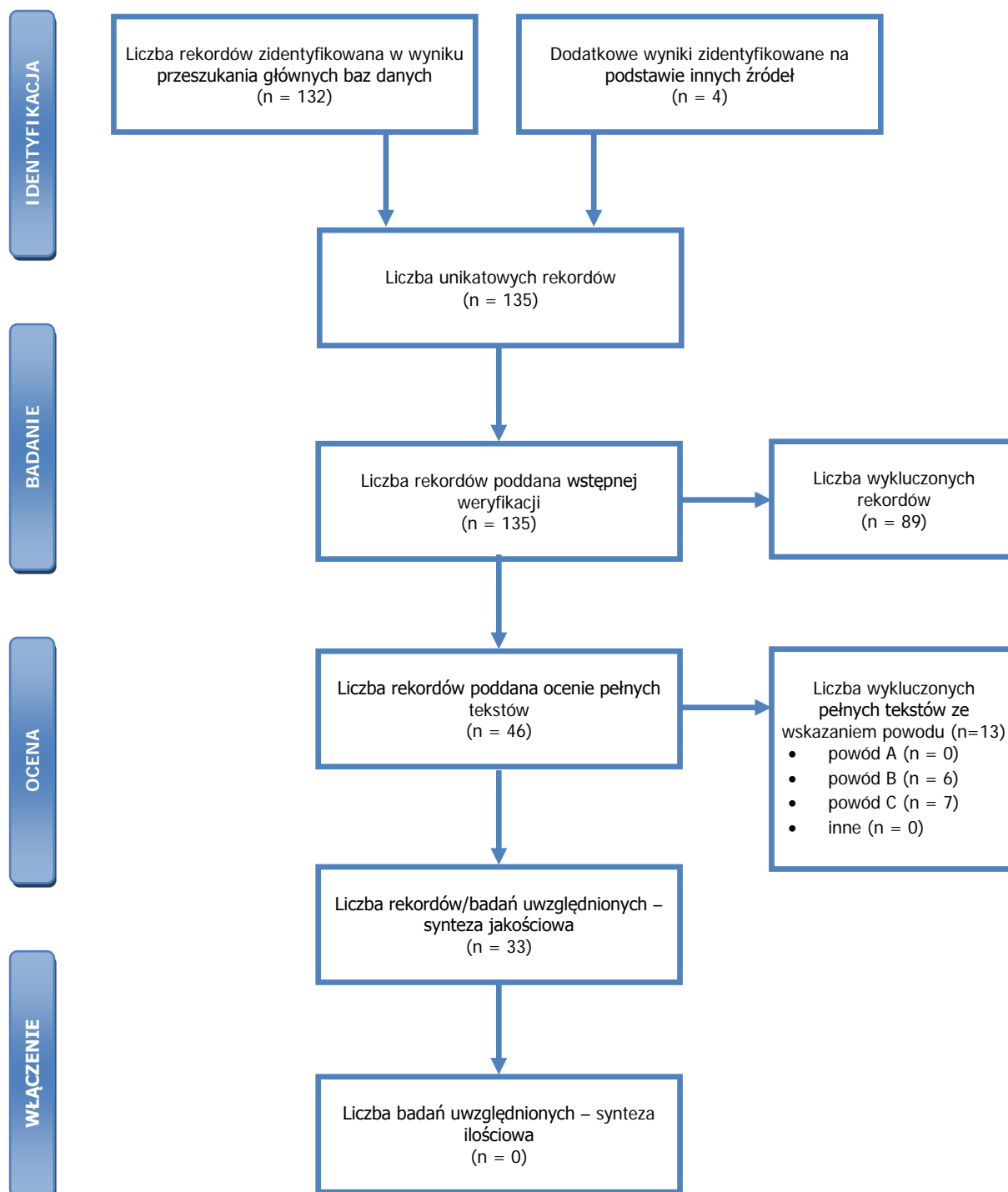
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Populacja <i>epilepsy OR epilepsies OR epilepsla OR epileptic OR epileptic disorder OR epileptic disorders OR epileptic syndrome OR epileptic seizure OR epileptic seizures OR seizure disorder OR seizure disorders OR comitial disease OR single seizure OR single seizures OR convulsive disorder OR convulsive disorders OR convulsive epilepsy OR convulsive epilepsies OR convulsion</i>	180 176	30 258
#2	Interwencja <i>oxcarbazepine OR oxcarbazepinum OR oxepilax</i>	1 525	7 942
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR quality OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR</i>	306 633	381 122

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Kwerendy		Wynik	
	<i>(health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>		
#4	#3 AND (#1 OR #2)	3 622	1 232
#5	Metoda pomiaru <i>hul OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	78 588	4 506
#6	#4 AND #5	130	2
Suma rekordów		130 + 2 = 132	
Liczba unikatowych rekordów:		130 + 1 = 131	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [23]</i> oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla poszczególnych składowych zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		4	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla wyrażenia „padaczka”		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		130 + 1 + 4 + 0 = 135	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		130 + 1 + 4 + 0 = 135	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		42 + 0 + 4 + 0 = 46	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	13 + 0 + 0 + 0 = 13	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	6	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	7	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		29 + 0 + 4 + 0 = 33	

* Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** Tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 135 rekordy, z czego 4 w wyniku przeszukania baz innych niż Embase i Pubmed. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 46

doniesień, z czego 13 wykluczono z dalszego przeglądu. Powody wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Badania wykluczone z przeglądu dotyczącego jakości życia.

Powód wykluczenia	Referencja*, opis
Brak ocenianych punktów końcowych i/albo brak możliwości ich ekstrakcji	<ol style="list-style-type: none"> nie przedstawiono wag użyteczności; Hamid H, 2013; Malmgren K, 1997 wyniki w postaci wag użyteczności przedstawione wyłącznie na wykresie - brak możliwości odczytania wartości; Kulpeng 2013; de Weerd A, 2004 brak możliwości konwersji podanych wartości na wagi użyteczność (6 domen SF-36 zamiast 8); Pugh 2005 dostępny wyłącznie abstrakt oraz wartości dla 6 z 88 domen SF-36; Wagner 1996
Nieprawidłowa populacja lub stan kliniczny	<ol style="list-style-type: none"> dotyczy subpopulacji pacjentów z padaczką skroniową poddanych operacji lub leczeniu farmakologicznemu; Fiast KM, 2014 dotyczy subpopulacji pacjentów z padaczką, którzy doznali ataku w trakcie jazdy samochodem; Tiamkao S, 2009 dotyczy tylko subpopulacji pacjentów z padaczką: kobiet w wieku rozrodczym; Beghi E, 2004 dotyczy subpopulacji pacjentów z padaczką lekooporną kwalifikujących się do operacji; Wiebe S, 2002; Baker GA, 2002; Wiebe S, 2001 dotyczy subpopulacji pacjentów z padaczką z lub bez depresji; Szaflarski 2004

* **Hamid** H, Kasasbeh AS, Suleiman MJ, Cong X, Liu H, Mohiuddin S, Bahou YG. Neuropsychiatric symptoms, seizure severity, employment, and quality of life of Jordanians with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Apr;27(1):272-5; **Malmgren** K, Sullivan M, Ekstedt G, Kullberg G, Kumlien E. Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multicenter study. *Epilepsia.* 1997 Jul;38(7):830-8; **Kulpeng** W, Sornsrivichai V, Chongsuvivatwong V, Rattanavipapong W, Leelahavarong P, Cairns J, Lubell Y, Teerawattananon Y. Variation of health-related quality of life assessed by caregivers and patients affected by severe childhood infections. *BMC Pediatr.* 2013 Aug 13;13:122; **de Weerd** A, de Haas S, Otte A, Trenité DK, van Erp G, Cohen A, de Kam M, van Gerven J. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia.* 2004 Nov;45(11):1397-404; **Pugh** MJ, Copeland LA, Zeber JE, Cramer JA, Amuan ME, Cavazos JE, Kazis LE. The impact of epilepsy on health status among younger and older adults. *Epilepsia.* 2005 Nov;46(11):1820-7; **Wagner** AK, Bungay KM, Kosinski M, Bromfield EB, Ehrenberg BL. The health status of adults with epilepsy compared with that of people without chronic conditions. *Pharmacotherapy.* 1996 Jan-Feb;16(1):1-9; **Fiast** KM, Sajobi TT, Wiebe S. Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):886-92. doi: 10.1111/epi.12625. Epub 2014 Apr 15; **Tiamkao** S, Sawanyawisuth K, Towanabut S, Visudhipun P; Thai QOL Epilepsy Investigators. Seizure attacks while driving: quality of life in persons with epilepsy. *Can J Neurol Sci.* 2009 Jul;36(4):475-9; **Beghi** E, Roncolato M, Visonà G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia.* 2004 Jan;45(1):64-70; **Wiebe** S, Matijevic S, Eliasziw M, Derry PA. Clinically important change in quality of life in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Aug;73(2):116-20; **Baker** GA, Currie NG, Light MJ, Schneiderman JH; Top-Can-2 Study Group. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy---a Canadian study. *Seizure.* 2002 Jan;11(1):6-15; **Wiebe** S, Eliasziw M, Matijevic S. Changes in quality of life in epilepsy: how large must they be to be real? *Epilepsia.* 2001 Jan;42(1):113-8; **Szaflarski** JP, Szaflarski M. Seizure disorders, depression, and health-related quality of life. *Epilepsy Behav.* 2004 Feb;5(1):50-7.

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań włączonych do przeglądu, dotyczących jakości życia pacjentów z padaczką.

Tabela 8. Badania uwzględnione w przeglądzie dotyczącym jakości życia.

Referencja	Opis	Waga użyteczności
Baca 2014 [53]	Populacja: dzieci z nowozdiagnozowaną padaczką w trakcie okresu bez napadów Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,902* brak różnic z grupą kontrolną uwzględniającą zdrowe rodzeństwo
Ashjazadeh 2014 [54]	Populacja: dorośli z padaczką podzielenie na dwie grupy: z częściowymi napadami, z uogólnionymi napadami Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	Padaczka uogólniona: 0,688* Padaczka częściowa: 0,686* Brak różnic w jakości życia pacjentów z padaczką uogólnioną oraz częściową
Peters 2014 [55]	Populacja: osoby z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,76
Mulhern 2014 [56]	Populacja: osoby z padaczką, w tym toniczno-kloniczna (12,9%), toniczna-kloniczna i inne typy (40,0%), inne typy (47,1%) Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,689 (SD=0,30)
Kang 2014 [57]	Populacja: osoby z padaczką; uwzględniono stany: brak napadów, redukcja częstotliwości napadów o minimum 50%, redukcja częstotliwości napadów o mniej niż 50% Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	Brak napadów: 0,959 Redukcja częstotliwości napadów o minimum 50%: 0,645 Redukcja częstotliwości napadów o mniej niż 50%: 0,261
Gao 2014 [58], Gao 2014 [59]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 16. roku życia, w tym: prosta częściowa (10,5%), złożona częściowa (54,5%), napady nieświadomości (8,6%), uogólniona miokloniczna (7,7%), uogólniona kloniczna (7,7%), uogólniona toniczno-kloniczna (10,9%) Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,87 (SD=0,24)
Pentek 2013 [60]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,83 (SD=0,24)
Gao 2013 [61]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 16. roku życia, w tym: prosta częściowa (5,0%), złożona częściowa (55,3%), napady nieświadomości (12,8%), kloniczna (19,1%), toniczno-kloniczna (7,8%) Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,828 (SD=0,206)
Shakir 2012 [62]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką powyżej 15. roku życia Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,588*
Mulhern 2012 [63]	Populacja: osoby z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,88
Quintas 2012 [64]	Populacja: osoby dorosłe z kontrolowaną padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,80*
van Andel 2011 [65]	Populacja: osoby z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,79 (SD=0,25)
Westerhuis 2011 [66]	Populacja: osoby z częściową padaczką, powyżej 15. roku życia Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	0,80
Meneses 2009 [67]	Populacja: osoby z ogniskową padaczką, powyżej 15. roku życia Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,785*
Baker 2005 [68]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 15. roku życia Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	Bahrajn: 0,853* Cypr: 0,808* Iran: 0,799* Jordania: 0,859* Kuwejt: 0,737* Liban: 0,846* Oman: 0,665* Katar: 0,859* Syria: 0,812* Zjednoczone Emiraty Arabskie: 0,860* Średnia ważona liczbą badanych z

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Referencja	Opis	Waga użyteczności
		danego kraju = 0,822**
Mrabet 2004 [69]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 16. roku życia, w tym: toniczno-kloniczna (52,7%), częściowa złożona (16,4%), częściowa prosta (8,2%), miokloniczna (18,2%), napady nieświadomości (2,7%), częściowa złożona wtórnie uogólniona (18,2%), częściowa prosta wtórnie uogólniona (8,2%) Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,764*
Argyriou 2004 [70]	Populacja: osoby z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,728*
Engelberts 2002 [71]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 17. roku życia, w tym: częściowa prosta, częściowa złożona, wtórnie uogólniona Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,78***
Engelberts 2002 [72]	Populacja: osoby z częściową padaczką powyżej 17. roku życia, leczone karbamazepiną Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,866*
Stavem 2000 [73]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,788*
Buck 1999 [74]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką, w tym: toniczno-kloniczna (29%), toniczno-kloniczne i inne (39%), inne (32%) Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	Francja: 0,758* Szwecja: 0,788* Włochy: 0,818* Niemcy: 0,766* Wielka Brytania: 0,786* Szwajcaria: 0,790* Holandia: 0,794* Hiszpania: 0,801* Średnia ważona liczbą badanych z danego kraju = 0,785**
Dworetzky 2000 [75]	Populacja: osoby dorosłe z kontrolowaną padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,828*
Stavem 2000 [76]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,850*
Mittmann 1999 [77]	Populacja: osoby z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: HUI-III	0,78 (SD=0,20)
Leidy 1999 [78]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką, w tym: bez napadów w ciągu ostatniego miesiąca, od 1 do 5 napadów w ciągu ostatniego miesiąca, 6 lub więcej napadów w ciągu ostatniego miesiąca Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	Brak napadów: 0,862* 1-5 napadów: 0,798* 6 lub więcej napadów: 0,688*
Stavem 1998 [79]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką Metoda pomiaru użyteczności: TTO, EuroQol VAS, SG	TTO: 0,92 EuroQol VAS: 0,74 SG: 0,93
Baker 1997 [80]	Populacja: osoby z padaczką powyżej 15. roku życia, w tym: toniczno-kloniczna (29%), toniczno-kloniczna i inne (39%), inne (32%) Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	Toniczno-kloniczne: 0,806* Toniczno-kloniczne i inne: 0,749* Inne: 0,808*
Selai 2002 [52] (źródło pierwotne), Hawkins 2005 [82]	Populacja: osoby dorosłe z padaczką, w tym: częściowa, uogólniona Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	Wartość wyjściowa: 0,850 Brak napadów: 0,923 Odpowiedź, redukcja napadów mniejsza niż o 50%: 0,824 Brak odpowiedzi: 0,846
Messori 1998 [83]	Populacja: padaczka oporna Metoda pomiaru użyteczności: HUI	Rezygnacja z powodu działań niepożądanych: 0,40 (SD=0,07) Bez zmian, brak terapii: 0,66 (SD=0,08) Częściowa odpowiedź: 0,79 (SD=0,13) Prawie całkowita odpowiedź: 0,91

Referencja	Opis	Waga użyteczności
		(SD=0,09) Brak napadów: 0,96 (SD=0,04) Ogółem: 0,78 (SD=0,19)
Remak 2003 [90]****	Populacja: osoby z padaczką oporną na leczenie, poddani terapii dodanej Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D	Leczeni, brak napadów: 0,9418 (początkowy okres) Leczeni, brak napadów: 0,9833 (podtrzymanie)
Hermann 1996 [48]	Populacja: osoby dorosłe z łagodną lub umiarkowaną padaczką Metoda pomiaru użyteczności: SF-36	0,795*

* wartość obliczona metodą konwersji [33]; ** obliczenia własne na podstawie danych z publikacji [68], FIG. 1.;*** wartość obliczona metodą konwersji [37]; **** wskazane badanie to źródło wtórne; w podanym przez Autorów badania [90] źródle pierwotnym (*Selai C, Trimble M, Kaiser S, Price M. New antiepileptic drugs: clinical outcomes and utility scores. Poster P330 at 5th European Congress on Epileptology, 6–10 October 2002, Madrid*; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2002.tb06320.x/pdf>) nie odnaleziono cytowanych wartości.

Odnaleziono również dwa badania [31], [90], w których oceniono wpływ wystąpienia niektórych działań niepożądanych na jakość życia pacjentów. W publikacji [31] przedstawiono redukcję użyteczności w przypadku jednego dnia występowania danego działania niepożądanego (por. tabela poniżej).

Tabela 9. Wpływ poszczególnych działań niepożądanych na obniżenie jakości życia pacjentów z padaczką.

Działanie niepożądane	Redukcja użyteczności
Atak	-0,30
Astenia	-0,25
Ataksja	-0,28
Podwójne widzenie	-0,26
Zawroty głowy	-0,22
Zmęczenie	-0,25
Ból głowy	-0,23
Nudności	-0,23
Senność	-0,22
Zaburzenia myślenia	-0,20

W publikacji [90] przedstawiono jakość życia w przypadku wystąpienia wzrostu masy ciała lub łysienia. Wagi użyteczności dla powyższych stanów wyniosły odpowiednio 0,988 oraz 0,837, podczas gdy wagę użyteczności dla braku działań niepożądanych przyjęto na poziomie równym 1. Badanie będące źródłem powyższych wartości (*Selai C, Trimble M, Kaiser S, Price M. New antiepileptic drugs: clinical outcomes and utility scores. Poster P330 at 5th European Congress on Epileptology, 6–10 October 2002, Madrid*; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2002.tb06320.x/pdf> ^{††}) przeprowadzono na populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie, poddanych terapii dodanej.

^{††} we wskazanym w publikacji [90] źródle nie odnaleziono wykorzystanych przez Autorów badania [90] wartości.

Wagi użyteczności zostały uwzględnione wyłącznie w ramach analizy minimalizacji kosztów do oceny bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR), w celu spełnienia Minimalnych Wymagań Ministra Zdrowia [34].

W ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono wyniki zdrowotne bezpośrednio raportowane w ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej równolegle do badania SANAD [30] - nie przeprowadzono modelowania w tym zakresie ponieważ nie były dostępne indywidualne dane pacjentów włączonego do badania SANAD pozwalające uwzględnić polskie normy EQ-5D do oceny QALY (wykorzystano wyniki badania dotyczące pacjentów z padaczką, leczonych w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii [30], [32]).

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie uwzględniono spadku użyteczności w wyniku wystąpienia działań niepożądanych (por. rozdział 2.5.), ponieważ założono brak wpływu analizowanych działań niepożądanych na jakość życia pacjentów.

Przy ocenie przekrojowej wartości wagi użyteczności wśród pacjentów z analizowanej populacji za najbardziej wiarygodne uznano wartości uzyskane metodą pomiaru EQ-5D, niewymagające konwersji do wagi użyteczności. Przy wyborze wagi użyteczności do analizy minimalizacji kosztów kierowano się również populacją - uwzględniono osoby z padaczką częściową. W związku z powyższym, w ramach analizy minimalizacji kosztów do oceny CUR uwzględniono wartość z publikacji [66] dla osób z częściową padaczką, powyżej 15. roku życia (metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D), która wyniosła 0,80.

Pomimo, że wartość użyteczności przedstawiona w publikacji [72] uzyskana została metodą SF-36 i konieczna była jej konwersja do wagi użyteczności (waga użyteczności: 0,866), została ona uwzględniona w ramach analizy wrażliwości ponieważ dotyczyła osób z częściową padaczką powyżej 17. roku życia, leczonych karbamazepiną. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wartość minimalną i maksymalną zidentyfikowaną w ramach przeglądu, otrzymaną metodą EQ-5D, tj. odpowiednio 0,689 [56] i 0,88 [63].

W ramach przeprowadzonego przeglądu jakości życia nie zidentyfikowano polskich danych oraz nie odnaleziono wag użyteczności dla populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną. Wskazane powyżej ograniczenia nie wpływają jednak na wnioski z analizy minimalizacji kosztów zakładającej brak różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, ponieważ dane dotyczące jakości życia stanowią

jedynie uzupełnienia analizy w celu spełnienia Minimalnych Wymogów Ministra Zdrowia (kalkulacja CUR) [34].

Na uwagę zasługuje również, że wysokość wagi użyteczności wśród pacjentów z analizowanej populacji nie ma wpływu na wnioski z analizy minimalizacji kosztów zakładającej takie same efekty zdrowotne wszystkich porównywanych technologii lekowych.

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania rozpatrywanych schematów leczenia przeciwpadaczkowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Oxepilax® (okskarbazepina) w leczeniu I rzutu (monoterapia lub leczenie skojarzone) pacjentów z padaczką częściową w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych (karbamazepina, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu, kwas walproinowy).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Dane kosztowe zebrano w okresie od grudnia 2014 roku do maja 2015 roku (z datą odcięcia 4 maja 2015 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad osobami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego, w którym uczestniczyło 5

ekspertów klinicznych (informacje dotyczące kosztów uzyskano od 3 ekspertów uczestniczących w drugiej części badania kwestionariuszowego).

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [44], [45], [46], [49], [50], [51] (maj 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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 późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2015 roku [39].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki (z wyłączeniem kosztów farmakoterapii) nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z określeniem zakresu (wartość minimalna i maksymalna z odpowiedzi; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (m.in. arkusze: „Leki”, „Koszt pkt”, „Ankieta”).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z padaczką.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie leków stosowanych w kolejnym rzucie leczenia (dotyczy wyłącznie analizy kosztów-użyteczności),
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych, ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) oraz
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano wyłącznie koszt dopłat za uwzględnione w analizie leki oraz preparaty stosowane w kolejnym rzucie leczenia.

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu:

- koszt farmakoterapii I rzutu,
- koszt farmakoterapii kolejnego rzutu (dot. analizy kosztów-użyteczności),
- koszt monitorowania pacjenta/opieki oraz
- koszt leczenia działań niepożądanych.

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione w opracowaniu świadczenia medyczne ustalono na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2015 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami [24].

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (AOS, neurologia) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [24].

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2015 roku.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w arkuszu „Koszt pkt” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt punktu za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 10. Koszt punktu za świadczenia medyczne.

Świadczenia	Koszt punktu z perspektywy płatnika publicznego
w lecznictwie szpitalnym	52,00 zł*
w lecznictwie ambulatoryjnym	8,99 zł**

* uwzględniono najbardziej aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju; ** uwzględniono średni ważony liczbą kontraktów koszt punktu w AOS z zakresu neurologii.

Wycenę punktową świadczeń wykazywanych przez podmioty świadczące usługi medyczne w przypadku rozpatrywanych stanów klinicznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
W11 5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	31,46 zł	[45]
W12 5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	62,93 zł	[45]
W13 5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	116,86 zł	[45]
A67 5.51.01.0001067	Padaczka - diagnostyka i leczenie > 3 dni	77	4 004,00 zł	[49]
5.03.00.0000075	MR: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	45	404,53 zł	[44]
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	18	161,81 zł	[44]

Sposób kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w Specjalistycznym Oddziale Ratunkowym (SOR) przedstawiony jest w paragrafie 18. Zarządzenia [91].

Zgodnie z powyższym Zarządzeniem [91], finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego, którego wysokość stanowi suma dwóch składowych zgodnie ze wzorem: $R = R_s + R_f$, gdzie R to stawka ryczałtu dobowego, R_s to składowa ryczałtu za strukturę, R_f to składowa ryczałtu za funkcję. Składowa ryczałtu za strukturę jest równa dobowej wartości stawki bazowej dla SOR określonej przez dyrektora Oddziału Funduszu, natomiast składowa ryczałtu za funkcję określana jest z uwzględnieniem liczby pacjentów zakwalifikowanych do odpowiedniej kategorii stanu zdrowia pacjenta, na podstawie wykonanych procedur medycznych oraz wag poszczególnych kategorii [91].

Z uwagi na brak danych odnośnie struktury leczonych pacjentów oraz wykonywanych procedur medycznych, ryczałt dobowy na SOR określono na podstawie publikacji [92]. Uwzględniono średnią wartość dla Małopolski, która wyniosła 6 200 zł (ryczałt dobowy na wszystkich pacjentów jednego SOR). W publikacji [92] podano również, że w Krakowie funkcjonuje 6 SOR-ów, które obsługują około 700 pacjentów na dobę, co daje około 117 ($=700/6$) pacjentów na jeden SOR. Uwzględniając powyższe dane obliczono, że średni koszt opieki SOR na jednego pacjenta wynosi około 53,14 zł.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. KOSZT OCENIANEJ INTERWENCJI - OXEPILAX® ORAZ KOSZT KOMPparatorÓW

Przy ocenie kosztów farmakoterapii przeciwpadaczkowej z wykorzystaniem jednego z uwzględnionych schematów terapeutycznych wykorzystano następujące informacje:

- proponowane przez firmę Adamed Sp. z o. o. ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax® (por. rozdział 2.1.)
- określone na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 maja 2015 r. [39] urzędowe ceny zbytu, ceny detaliczne, limity finansowania oraz odpłatności pacjenta za wszystkie produkty zaliczone do grona komparatorów (karbamazepina, lewetyracetam, walproinian sodu, kwas walproinowy + walproinian sodu),
- określony na podstawie sprzedaży innych preparatów okskarbazepiny oczekiwany kształt rynku sprzedaży produktu Oxepilax® (por. rozdział 2.2.2.),
- wysokość sprzedaży wszystkich uwzględnionych produktów w całym 2014 roku [29].

Średnie ważone rynkiem sprzedaży (określone na podstawie danych sprzedażowych za 2014 rok z komunikatu NFZ [29]) koszty substancji będących komparatorami dla ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax[®] w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Tabela 12. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostkowy (1 DDD) technologii opcjonalnych.

Substancja	Koszt 1 DDD* - perspektywa NFZ (min-max)**	Koszt 1 DDD* - perspektywa pacjenta (min-max)**
Karbamazepina	0,80 zł (0,72 - 0,93)	0,46 zł (0,11 - 0,83)
Walproinian sodu	1,98 zł (1,95 - 2,01)	0,13 zł (0,16 - 0,19)
Kwas walproinowy + walproinian sodu	2,01 zł (0,80 - 2,24)	0,53 zł (0,32 - 2,59)
Lewetyracetam	2,24 zł (1,81 - 2,29)	0,19 zł (0,11 - 0,75)
Kwas walproinowy	1,23 zł (1,08 - 1,24)	0,18 zł (0,11 - 0,82)

* wartość DDD uwzględnionych substancji wyniosła: 1 000 mg w przypadku karbamazepiny, 1 500 mg w przypadku walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu oraz lewetyracetamu [27]; ** wartość średnia ważona udziałem w rynku, w nawiasie podano wartość minimalną i maksymalną.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt produktu leczniczego Oxepilax[®] w sytuacji współfinansowania w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne, w której współfinansowane są obecnie inne preparaty okskarbazepiny we wskazaniu padaczka oporna na leczenie.

Tabela 13. Koszt refundowanego produktu Oxepilax[®].

Parametr	Oxepilax [®] 300 mg, 50 tab.	Oxepilax [®] 600 mg, 50 tab.
Cena zbytu netto	██████████	██████████
Urzędowa cena zbytu*	██████████	██████████
Cena hurtowa brutto	██████████	██████████
Limit hurtowy brutto	██████████	██████████
Marża detaliczna	██████████	██████████
Cena detaliczna	██████████	██████████
Limit finansowania	██████████	██████████
Kwota refundacji NFZ	██████████	██████████
Odpłatność świadczeniobiorcy	██████████	██████████
Kwota refundacji NFZ za DDD	██████████	██████████
Odpłatność świadczeniobiorcy za DDD	██████████	██████████
Średni ważony koszt 1 DDD dla NFZ**	██████████	██████████
Średni ważony koszt 1 DDD dla pacjenta**	██████████	██████████

* urzędowa cena zbytu została wyznaczona zgodnie z art. 13, ust. 6, pkt 2 Ustawy [26] - jest równa urzędowej cenie zbytu, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu, preparatu wyznaczającego limit w grupie 160.1, tj. Trileptal, tabl. powł., 600 mg (por. zakładka "Leki" modelu dołączonego do opracowania); ** średnia ważona kształtem rynku preparatu Oxepilax[®].

Na podstawie analizy danych sprzedażowych (wyrażonych liczbą sprzedanych opakowań) innych preparatów refundowanych okskarbazepiny (dane z Komunikatów NFZ za 2014 rok) określono kształt rynku analizowanej substancji. Określono, że opakowania w dawce 300 mg stanowią 46,8% rynku sprzedaży okskarbazepiny w dawce 300 mg i 600 mg, natomiast dawka 600 mg stanowi 53,2%. Z uwagi na brak opcjonalnych źródeł informacji założono taką samą strukturę sprzedaży preparatu Oxepilax[®] w I rzucie jak okskarbazepiny w padaczce odpornej na leczenie.

3.7.3. KOSZT LECZENIA KOLEJNEGO RZUTU

W ramach analizy kosztów-użyteczności założono, że po dyskontynuacji leczenia I rzutu (z powodu braku skuteczności lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych) pacjenci poddani zostaną terapii kolejnego rzutu, zgodnie z wynikami badania SANAD [30], [32]. Pacjenci leczeni okskarbazepiną poddani zostaną terapii karbamazepiną, lamotryginą lub walproinianem, natomiast pacjenci po dyskontynuacji leczenia karbamazepiną otrzymają terapię lamotryginą, lewetiracetamem lub walproinianem (por. rozdział 3.5.).

Koszt ww. substancji określono na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [39]. W celu określenia średniego ważonego kosztu 1 DDD powyższych substancji uwzględniono dane sprzedażowe leków refundowanych za 2014 rok [29] (wyrażone liczbą zrefundowanych DDD) oraz wartość DDD poszczególnych substancji, która wyniosła: 300 mg dla lamotryginy, 1 500 mg dla lewetiracetamu, 1 500 mg dla kwasu walproinowego i jego pochodnych, 1 000 mg dla karbamazepiny [27]. Średni ważony koszt 1 DDD ww. substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Średni ważony koszt 1 DDD substancji czynnych uwzględnionych w terapii kolejnego rzutu.

Substancja		Koszt 1 DDD - NFZ	Koszt 1 DDD - pacjent
Carbamazepinum		0,80 zł	0,46 zł
Lamotriginum		2,53 zł	1,07 zł
Levetiracetamum		2,24 zł	0,57 zł
A	Acidum valproicum	1,23 zł	0,18 zł
B	Acidum valproicum + Natrii valproas	2,01 zł	0,53 zł
C	Magnesii valproas	0,80 zł	1,44 zł
D	Natrii valproas	1,98 zł	0,13 zł
Kwas walproinowy lub jego pochodne, łącznie (średnia ważona z A, B, C, D)		1,93 zł	0,46 zł

Koszt 1 DDD terapii kolejnego rzutu w przypadku dyskontynuacji leczenia okskarbazepiną lub karbamazepiną określono jako iloczyn kosztu 1 DDD substancji uwzględnionych w leczeniu kolejnego rzutu (por. Tabela 14.) oraz ich udziału (por. Tabela 3.).

Przyjęto, że wartość minimalna/maksymalna kosztu 1 DDD terapii kolejnego rzutu jest równa kosztowi 1 DDD uwzględnionej substancji o najniższym/najwyższym koszcie (osobno z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta) bez względu na jej udział w leczeniu kolejnego rzutu; por. tabela poniżej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Tabela 15. Koszt 1 DDD terapii kolejnego rzutu.

Substancja	Średni ważony koszt 1 DDD		Minimalny koszt 1 DDD		Maksymalny koszt 1 DDD	
	Płatnik publiczny	Pacjent	Płatnik publiczny	Pacjent	Płatnik publiczny	Pacjent
Karbamazepina	2,37 zł	0,88 zł	1,93 zł	0,46 zł	2,53 zł	1,07 zł
Okskarbamazepina	■	■	■	■	■	■

Założono, że zmiana leczenia na terapię kolejnego rzutu będzie się odbywać w ramach rutynowych wizyt kontrolnych, w związku z powyższym nie będzie generować dodatkowych kosztów.

3.7.4. KOSZT MONITOROWANIA PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionego w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Ankieta” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania określono miesięczny koszt monitorowania pacjenta z analizowanej populacji, który wyniósł 11,58 zł (zakres: 9,27 - 13,11) z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że świadczeniobiorca nie ponosi bezpośredniego kosztu związanego z monitorowaniem leczenia przeciwpadaczkowego. Na powyżej oszacowany koszt składają się wizyty w poradniach specjalistycznych (W11-W13; por. Tabela 11.). Eksperti uczestniczący w badaniu wskazali również badania diagnostyczne (RM, TK; por. Tabela 11.) oraz hospitalizacje (A67; por. Tabela 11., pobyt na Specjalistycznym Oddziale Ratunkowym; por. rozdział 3.7.1.) wykonywane jednorazowo u pacjentów z analizowanej populacji. Powyższe świadczenia realizowane są celem diagnostyki choroby oraz w trakcie leczenia, w sytuacji pogorszenia stanu pacjenta, zaostrzenia objawów. Średni jednorazowy koszt tych świadczeń wyniósł 366,07 zł (zakres: 0,00 - 1 098,20). Przyjęto, że wartość ta będzie ponoszona jednorazowo w analizowanym horyzoncie.

Powyższe koszty związane z monitorowaniem stanu pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono w ramach analizy kosztów-użyteczności oraz w ramach analizy minimalizacji kosztów. Wysokość kosztów monitorowania nie zależy od rzutu leczenia, czy stosowanej substancji czynnej, w związku z powyższym przyjęto takie same koszty dla ocenianej interwencji jak i dla komparatorów.

3.7.5. KOSZT TERAPII I DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH Z LECZENIEM

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionego w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Ankieta” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania określono koszt leczenia działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w jednej z analizowanych grup - leczonych okskarbazepiną lub leczonych karbamazepiną.

Na koszt terapii rozpatrywanych działań niepożądanych składają się wizyty w poradniach specjalistycznych (W11, W12).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt leczenia jednego epizodu uwzględnionych działań niepożądanych. Terapia uwzględnionych działań niepożądanych nie generuje żadnych kosztów po stronie pacjenta.

Tabela 16. Koszt leczenia jednego epizodu działań niepożądanych - perspektywa płatnika publicznego.

Parametr	Średnia	Minimum	Maksimum
Podwójne widzenie	41,95 zł	0,00 zł	62,93 zł
Nudności	41,95 zł	0,00 zł	62,93 zł
Wzrost masy ciała	20,98 zł	0,00 zł	62,93 zł

Szczegóły kalkulacji zostały przedstawione w arkuszu „Ankieta” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [34].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności nie modyfikowano stopy dyskontowej dla efektów, ponieważ w analizie podstawowej wykorzystano bezpośrednio wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD [30], w której uwzględniono stopę dyskontową dla efektów równą 3,5% i nie możliwa była jej modyfikacja.

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno- oraz wielokierunkową analizę wrażliwości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu (minimum – maksimum).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.

Scenariusze jedno- i wielokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabelach poniżej.

Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Horyzont czasowy analizy	Wartość dolna - wartość minimalna z odpowiedzi ekspertów; por. rozdział 3.3.
	Wartość górna - średni czas przeżycia na terapii obliczony z wykorzystaniem modelu Weibull'a; por. rozdział 3.3.
	Na podstawie odsetka pacjentów leczonych pod koniec 2. roku; por. rozdział 3.3.
Koszt 1 DDD komparatora	Wartość minimalna i maksymalna kosztu 1 DDD komparatorów; por. Tabela 12.
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	Scenariusz oceny wpływu wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy ekonomicznej; por. rozdział 3.8.
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
Dawkowanie komparatora	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość średnią, minimalną i maksymalną określoną na podstawie opinii ekspertów (por. rozdział 2.3.2.)
Jakość życia	Waga użyteczności dla pacjentów leczonych karbamazepiną oraz wartość minimalna i maksymalna z zidentyfikowanych i uwzględnionych w analizie (por. rozdział 3.6.2.)
Częstotliwość występowania działań niepożądanych	Wartość dolna i górna 95% przedziałów ufności; przeprowadzono również analizę skrajną uwzględniającą dolną wartość częstotliwość działań niepożądanych dla ocenianej interwencji i górną dla komparatorów (skrajny – minimalny) oraz górną dla ocenianej interwencji i dolną dla komparatorów (skrajny – maksymalny); por. rozdział 3.6.1.
Koszt leczenia działań niepożądanych	Wartość minimalna i maksymalna kosztu terapii określona na podstawie opinii ekspertów; por. Tabela 16.
Koszt monitorowania	Wartość minimalna i maksymalna kosztu terapii określona na podstawie opinii ekspertów; por. rozdział 3.7.4.
Wariant minimalny	Wartość wszystkich parametrów* badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalne dodatkowe koszty lub maksymalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę.
Wariant maksymalny	Wartość wszystkich parametrów* badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym maksymalne dodatkowe koszty lub minimalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę.

* w ramach analizy wariantów skrajnych nie uwzględniono wyłącznie horyzontu czasowego

Tabela 18. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis scenariusza
Koszt 1 DDD komparatora	Wartość minimalna i maksymalna kosztu 1 DDD karbamazepiny; por. Tabela 12.
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów 0%	Scenariusz oceny wpływu wysokości stóp dyskontowych na wyniki analizy ekonomicznej; por. rozdział 3.8.; nie modelowano efektów dlatego modyfikowano wyłącznie roczną stopę dla kosztów
Dawkowanie	Wartość minimalna i maksymalna na podstawie badania SANAD [32]; przeprowadzono również analizę skrajną uwzględniającą dolną wartość dawkowania dla ocenianej interwencji i górną dla komparatora (skrajny – minimalny) oraz górną dla ocenianej interwencji i dolną dla komparatora (skrajny – maksymalny); por. rozdział 2.2.2, 2.3.2)
Koszt monitorowania	Wartość minimalna i maksymalna kosztu terapii określona na podstawie opinii ekspertów; por. rozdział 3.7.4.
Częstotliwość występowania działań niepożądanych	Wartość dolna i górna 95% przedziałów ufności; por. rozdział 3.6.1.
Koszt leczenia działań niepożądanych	Wartość minimalna i maksymalna kosztu terapii określona na podstawie opinii ekspertów; por. Tabela 16.
Koszt kolejnego rzutu	Wartość minimalna i maksymalna kosztu kolejnego rzutu; por. Tabela 15.
Skrajne scenariusze QALY	Przeprowadzono analizę skrajną uwzględniającą dolną wartość QALY dla ocenianej interwencji i górną dla komparatora (skrajny – minimalny) oraz górną dla ocenianej interwencji i dolną dla komparatora (skrajny – maksymalny); por. rozdział 2.5.
Wariant minimalny	Wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalne dodatkowe koszty lub maksymalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę.
Wariant maksymalny	Wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym maksymalne dodatkowe koszty lub minimalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę.

3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 19. Parametry modelowania.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
Podstawowe parametry modelowania						
1	Liczba dni w roku	365,25	-	-	Z uwzględnieniem lat przestępnych	
2	Próg opłacalności w warunkach polskich	119 577 zł	-	-	Na podstawie [35], [36]	
3	Techniczny horyzont czasowy, w latach	CUA	2,00	-	-	Horyzont analizy ekonomicznej przeprowadzonej w badaniu SANAD [30]
4		CMA	5,77	1,00	15,77	Horyzont równy średniej długości trwania leczenia określony na podstawie badania SANAD [30]; dolna wartość - wartość minimalna z odpowiedzi ekspertów, wartość górna - średni czas przeżycia na terapii obliczony z wykorzystaniem modelu Weibull'a
5	Roczna stopa dyskontowa	Efekty	3,5%	0,0%	5,0%	Na podstawie [1]. Dotyczy wyłącznie efektów zdrowotnych w modelu CMA.
6		Koszty	5,0%	0,0%	10,0%	Na podstawie [1]
Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji						
-	Osoby z częściową padaczką, powyżej 15. roku życia	0,80	-	-	Na podstawie [62]	
-	Osoby z częściową padaczką powyżej 17. roku życia, leczone karbamazepiną	0,87	-	-	Na podstawie [72]	
-	Osoby z padaczką - wartość minimalna	0,69	-	-	Na podstawie [56]	
-	Osoby z padaczką - wartość maksymalna	0,88	-	-	Na podstawie [63]	
7	Wartość uwzględniona	0,80	-	-	Wartość uwzględniona w analizie: Jakość życia osób z padaczką częściową (wariant podstawowy)	
Koszt farmakoterapii I rzutu - koszt 1 DDD						

8	Lewetyracetam	Płatnik publiczny	2,24 zł	1,81	2,29	Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [39], danych refundacyjnych za 2014 rok [29] oraz informacji o wielkości DDD dla poszczególnych substancji [27].
9		Pacjent	0,19 zł	0,11	0,75	
10	Karbamazepina	Płatnik publiczny	0,80 zł	0,72	0,93	
11		Pacjent	0,46 zł	0,11	0,83	
12	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Płatnik publiczny	2,01 zł	0,80	2,24	
13		Pacjent	0,53 zł	0,32	2,59	
14	Walproinian sodu	Płatnik publiczny	1,98 zł	1,95	2,01	
15		Pacjent	0,13 zł	0,16	0,19	
16	Kwas walproinowy	Płatnik publiczny	1,23 zł	1,08	1,24	
17		Pacjent	0,18 zł	0,11	0,82	
Dawkowanie substancji stosowanych w I rzucie [mg] - analiza CUA						
18	Karbamazepina		626	200	2000	Na podstawie badania SANAD [32]. Uwzględniono wartości dla grupy pacjentów leczonych zgodnie z randomizacją (którzy nie zmienili leku na inny)
19	Okskarbazepina		1019	300	2850	
Dawkowanie substancji stosowanych w I rzucie [mg] - analiza CMA						
-	Lewetyracetam		1700	1000	2500	Na podstawie opinii ekspertów
-	Karbamazepina		850	600	1200	
-	Kwas walproinowy + walproinian sodu		1300	1000	1500	

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



-	Walproinian sodu	1500	1000	2000		
	Kwas walproinowy	1000	1000	1000		
-	Okskarbazepina	1000	1000	1000	Na podstawie DDD	
20	Lewetyracetam - uwzględniona	1500	-	-	Wartość dla komparatora uwzględniona w analizie: Zgodnie z wartością DDD [27]; dla okskarbazepiny wartość na podstawie DDD	
21	Karbamazepina - uwzględniona	1000	-	-		
22	Kwas walproinowy + walproinian sodu - uwzględniona	1500	-	-		
23	Walproinian sodu - uwzględniona	1500	-	-		
24	Kwas walproinowy - uwzględniona	1500	-	-		
25	Okskarbazepina - uwzględniona	1000	-	-		
Koszt leczenia kolejnego rzutu po niepowodzeniu lub nietolerancji wskazanych substancji czynnych						
26	Koszt 1 DDD - okskarbazepina	Płatnik publiczny	2,00 zł	0,80 zł	2,53 zł	Uwzględniono leki stosowane po dyskontynuacji leczenia I rzutu, zgodnie z wynikami badania SANAD [30], [32]; Uwzględniono substancje stosowane u minimum 10% pacjentów.
27		Pacjent	0,76 zł	0,46 zł	1,07 zł	
28	Koszt 1 DDD - karbamazepina	Płatnik publiczny	2,37 zł	1,93 zł	2,53 zł	
29		Pacjent	0,88 zł	0,46 zł	1,07 zł	
Częstotliwość występowania działań niepożądanych w okresie podawania porównywanych substancji czynnych						
30	Podwójne widzenie	Okskarbazepina	3,0%	1,1%	5,9%	Na podstawie badania SANAD [30], [32]; wskazane odsetki to częstotliwość występowania poszczególnych działań niepożądanych w okresie stosowania analizowanych leków
31		Karbamazepina	0,6%	0,1%	1,6%	

32	Nudności	Okskarbazepina	6,6%	3,6%	10,5%		
33		Karbamazepina	1,7%	0,6%	3,2%		
34	Wzrost masy ciała	Okskarbazepina	0,0%	0,0%	0,0%		
35		Karbamazepina	2,0%	0,8%	3,6%		
Koszt leczenia działań niepożądanych							
36	Podwójne widzenie	Płatnik publiczny	41,95 zł	0,00 zł	62,93 zł		Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
37		Pacjent	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
38	Nudności	Płatnik publiczny	41,95 zł	0,00 zł	62,93 zł		
39		Pacjent	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
40	Wzrost masy ciała	Płatnik publiczny	20,98 zł	0,00 zł	62,93 zł		
41		Pacjent	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł		
Wnioskowana technologia - dawkowanie i koszt							
42	Wnioskowane ceny zbytu netto produktu Oxepilax	300 mg, 50 tabl.	■	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy	
43		600 mg, 50 tabl.	■	-	-		
44	Kształt rynku sprzedaży produktu Oxepilax	300 mg, 50 tabl.	46,8%	-	-	Na podstawie rynku sprzedaży innych preparatów okskarbazepiny (dane refundacyjne z Komunikatów NFZ [29] za 2014 rok)	
45		600 mg, 50 tabl.	53,2%	-	-		
Koszt monitorowania - perspektywa płatnika publicznego							

46	Koszt monitorowania - padaczka	wartość miesięczna	11,58 zł	9,27 zł	13,11 zł	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego
47		jednorazowo	366,07 zł	0,00 zł	1 098,20 zł	

W tabeli powyżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w rozdziałach: 3.6., 3.7., 12.1. oraz dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki analizy minimalizacji kosztów farmakoterapii przeciwpadaczkowej z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych w horyzoncie trwania terapii (5,77 lat) oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Punkt końcowy analizy ekonomicznej		Oxepilax	Karbamazepina	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Lewetyracetam	Kwas walproinowy
Lata życia (LY)		5,32	5,32	5,32	5,32	5,32	5,32
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)		4,26	4,26	4,26	4,26	4,26	4,26
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	Farmakoterapii	■	1 506,33 zł	3 717,68 zł	3 786,83 zł	4 206,97 zł	2 308,31 zł
	Leczenia działań niepożądanych	■	1,75 zł	5,36 zł	5,36 zł	5,36 zł	5,36 zł
	Opieki	■	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł
	Całkowity	■	2 589,78 zł	4 804,74 zł	4 873,89 zł	5 294,03 zł	3 395,38 zł
Różnica w koszcie całkowitym - płatnik publiczny		■	5 977,46 zł	3 762,50 zł	3 693,35 zł	3 273,21 zł	5 171,87 zł
Koszt z perspektywy płatnika	Farmakoterapii	■	2 375,78 zł	3 969,42 zł	4 785,94 zł	4 573,74 zł	2 641,02 zł
	Leczenia działań niepożądanych	■	1,75 zł	5,36 zł	5,36 zł	5,36 zł	5,36 zł
	Opieki	■	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł	1 081,71 zł
	Całkowity	■	3 459,23 zł	5 056,49 zł	5 873,00 zł	5 660,80 zł	3 728,08 zł
Różnica w koszcie całkowitym - płatnik		■	5 578,50 zł	3 981,25 zł	3 164,74 zł	3 376,94 zł	5 309,66 zł
Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności (CER) z perspektywy [zł/LY]:	płatnika publicznego	■	486,61	902,80	915,79	994,73	637,98
	płatnika za świadczenia medyczne	■	649,98	950,10	1 103,52	1 063,65	700,50
Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczność (CUR) z perspektywy [zł/QALY]:	płatnika publicznego	■	608,27	1 128,50	1 144,74	1 243,42	797,48
	płatnika za świadczenia medyczne	■	812,48	1 187,63	1 379,40	1 329,56	875,62

Tabela 21. Progowe ceny zbytu netto.

Kategoria	Prezentacja Oxepilax®	Karbamazepina	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Lewetyracetam	Kwas walproinowy
Ceny zbytu netto zgodne z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie kosztu) - perspektywa płatnika publicznego	300 mg, 50 tabl.	■	■	■	■	■
	600 mg, 50	■	■	■	■	■

Kategoria	Prezentacja Oxepilax®	Karbamazepina	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Lewetyracetam	Kwas walproinowy
	tabl.					
Ceny zbytu netto zgodne z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie kosztu) - perspektywa płatnika	300 mg, 50 tabl.	■	■	■	■	■
	600 mg, 50 tabl.	■	■	■	■	■
Ceny zbytu netto zgodne z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie CUR) - perspektywa płatnika publicznego	300 mg, 50 tabl.			■		
	600 mg, 50 tabl.			■		
Ceny zbytu netto zgodne z § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia (zrównanie CUR) - perspektywa płatnika	300 mg, 50 tabl.			■		
	600 mg, 50 tabl.			■		
Wnioskowane ceny zbytu netto (wartości uwzględnione w aktualnych obliczeniach)	300 mg, 50 tabl.			■		
	600 mg, 50 tabl.			■		

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy cenach zbytu netto ocenianej interwencji proponowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu jej współfinansowania ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, stosowanie wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich komparatorów jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenie medyczne, w horyzoncie ustalonym na poziomie średniego okresu stosowania porównywanych interwencji.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne różnica w koszcie stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania technologii opcjonalnych wyniosła:



Przeprowadzona ocena progowych cen zbytu netto produktu leczniczego Oxepilax® wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej będzie:



Analiza kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności farmakoterapii przeciwpadaczkowej z wykorzystaniem porównywanych technologii lekowych (okskarbazepina oraz karbamazepina) w horyzoncie 2 lat oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.

Punkt końcowy analizy ekonomicznej		Oxepilax	Karbamazepina	Różnica
Lata życia skorygowane o jakość (QALY) [30]			1,49 (1,38-1,60)	0,12 (-0,10-0,34)
Koszt z perspektywy płatnika publicznego	Farmakoterapia I rzut		257,43 zł	1 823,51 zł
	Farmakoterapia padaczka oporna		473,25 zł	-73,62 zł
	Opieka		637,37 zł	0,00 zł
	Działania niepożądane		0,48 zł	0,99 zł
	Koszt całkowity		1 368,54 zł	1 750,87 zł
Koszt z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne	Farmakoterapia I rzut		406,03 zł	1 805,80 zł
	Farmakoterapia padaczka oporna		649,10 zł	-96,82 zł
	Opieka		637,37 zł	0,00 zł
	Działania niepożądane		0,48 zł	0,99 zł
	Koszt całkowity		1 692,97 zł	1 709,97 zł
ICUR* z perspektywy [zł/QALY]:	płatnika publicznego			
	płatnika za świadczenia medyczne			

* inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

W analizie ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD [30] wykazano, że zastosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,12 lat życia skorygowanych o jakość, w horyzoncie 2 lat. Należy zaznaczyć, że analiza przedziałów ufności dla lat życia skorygowanych o jakość świadczy o możliwym braku istotności statystycznej wykazanej różnicy (pokrywające się 95% przedziały ufności dla liczby QALY w grupach). Maksymalny zakres różnicy w QALY, określony przy uwzględnieniu minimalnej/maksymalnej wartości QALY dla okskarbazepiny oraz maksymalnej/minimalnej wartości QALY dla karbamazepiny, wyniósł od -0,10 do 0,34.

Analiza ekonomiczna w badaniu SANAD [30] została przeprowadzona na podstawie indywidualnych danych 414 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli badanie jakości życia w ramach badania klinicznego SANAD. Autorzy analizy podkreślają, że badanie jakości życia ukończyli prawdopodobnie pacjenci w lepszym stanie zdrowia niż pacjenci nie odpowiadający na badanie, w związku z powyższym wyniki analizy ekonomicznej pod postacią zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu mogą być ograniczone.

[REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną stosowanych w analizowanej populacji wyniósł 14 590,62 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 14 249,74 zł z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. Wartość ICUR z obu rozpatrywanych perspektyw jest poniżej progu opłacalności wynoszącego 119 577 zł. Co więcej, ICUR nie przekracza również 1/3 tego progu (tj. 39 859 zł, PKB per capita) co świadczy o wysokiej opłacalności ocenianej interwencji w stosunku do komparatora.

Przeprowadzona ocena progowych cen zbytu netto produktu leczniczego Oxepilax® wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej będzie związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne na poziomie 119 577 zł/QALY (§ 5 ust. 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) dla cen zbytu netto wynoszących: 376,0395 zł (300 mg, 50 tabl.) i 721,8442 zł (600 mg, 50 tabl.).

Jednocześnie wykazano, że nie jest możliwe obliczenie progowych cen zbytu netto z perspektywy płatnika publicznego ze względu na limitowanie przez inny produkt w grupie, ale wykazano że będą one wyższe lub równe od 45,86 zł w przypadku dawki 300 mg oraz 97,00 w przypadku dawki 600 mg,

czyli cen zapewniających taki sam koszt leczenia preparatami Oxepilax[®] z perspektywy płatnika publicznego jak koszt stosowania leku wyznaczającego limit w grupie 160.1. (oceniając na podstawie zaokrąglonego do pełnych groszy limitu finansowania wyznaczanego przez Trileptal[®] 600 mg).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności świadczą o adekwatności wysokości proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax[®] do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania karbamazepiny, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia oraz płatnika publicznego, wartości QALY (dotyczy CUA), wartości ICUR (dotyczy CUA) oraz wartości CER i CUR (dotyczy CMA), progowych cen zbytu netto przedstawiono w arkuszach: „AW CMA” oraz „AW CUA” skoroszytu MS Excel 2007[™] dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu. Poniżej przedstawiono wyłącznie wnioski z analizy wrażliwości w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych (różnica w rocznych kosztach farmakoterapii w przypadku analizy minimalizacji kosztów oraz wartość ICUR w przypadku analizy kosztów-użyteczności).

4.2.1. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne zaobserwowano zmianę wnioskowania z analizy podstawowej tylko w przypadku uwzględnienia górnej granicy dla kosztu 1 DDD komparatora - wykazano, że zastąpienie kwasu walproinowego z walproinianem sodu okskarbazepiną może generować oszczędności.

Zmianę wnioskowania z analizy podstawowej zaobserwowano również w przypadku realizacji wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości, w którym uwzględniono wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalne dodatkowe koszty lub maksymalne oszczędności wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnej przez okskarbazepinę. W ramach wariantów skrajnych analizy wielokierunkowej nie uwzględniono jedynie zmiennej określającej horyzont czasowy analizy. W ramach wariantu minimalnego wykazano, że zastąpienie kwasu walproinowego z walproinianem sodu lub lewetyracetamu okskarbazepiną może generować oszczędności.

Z perspektywy płatnika publicznego nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w obliczu realizacji wszystkich 26 scenariuszy analizy wrażliwości.

Duży wpływ na wyniki analizy, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne, zaobserwowano w przypadku zmiany wartości horyzontu czasowego - im krótszy horyzont czasowy, tym zastąpienie technologii opcjonalnych okskarbazepiną generuje mniejsze dodatkowe koszty.

Na wyniki analizy w dużym stopniu wpływa również koszt komparatora, szczególnie z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne oraz dawkowanie komparatora.

Przyjęcie rocznej stopy dyskontowej dla kosztów i efektów na poziomie równym 0% spowodowało wzrost dodatkowych kosztów wynikających z zastąpienia technologii opcjonalnych okskarbazepiną.

Zmiana pozostałych parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości nie wpływa na wyniki analizy zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne.

Podsumowując wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wariantu zakładającego brak różnic w efektach klinicznych porównywanych interwencji, wskazały na wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

4.2.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI DLA ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej uwzględniającej raportowane w badaniu SANAD [30] różnice w efektach klinicznych porównywanych interwencji (okskarbazepina oraz karbamazepina) uwzględniono przede wszystkim parametry kosztowe, gdyż nie modelowano efektów zdrowotnych (oceniono wyłącznie zakres zmienności wyników użyteczności w postaci liczby QALY na poziomie 95% CI raportowanym w [32]).

Wykazano wysoką stabilność wyników analizy w postaci wartości ICUR w obliczu realizacji zdefiniowanych scenariuszy analizy wrażliwości. Częściową zmianę wnioskowania zaobserwowano wyłącznie w przypadku skrajnego scenariusza dla dawkowania zakładającego maksymalne dawkowanie komparatora oraz minimalne dawkowanie ocenianej interwencji określone na podstawie badania SANAD [30]. W ramach powyższego scenariusza wykazano dominację okskarbazepiny nad karbamazepiną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również skrajne scenariusze dla QALY, określone na podstawie wyników analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD [30]. W

ramach scenariusza zakładającego minimalną wartość QALY (dolna granica przedziału ufności) dla okskarbazepiny oraz maksymalną wartość QALY (górną granicę przedziału ufności) dla karbamazepiny wykazano, że okskarbazepina została zdominowana przez karbamazepinę zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenia medyczne. Należy zaznaczyć, że prawdopodobieństwo wystąpienia skrajnych wartości QALY wynosi 0,0625% (=2,5%*2,5%).

W ramach wariantów skrajnych wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono wartość wszystkich parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości na poziomie generującym minimalną wartość ICUR (wariant minimalny) lub maksymalną wartość ICUR (wariant maksymalny) wynikającą z zastąpienia karbamazepiny przez okskarbazepinę. Realizacja wariantu minimalnego związana była z dominacją okskarbazepiny nad karbamazepiną (oceniana interwencja tańsza i bardziej efektywna), natomiast w ramach wariantu maksymalnego okskarbazepina została zdominowana przez technologię opcjonalną.

Duży wpływ na wyniki analizy w postaci wartości ICUR zaobserwowano w przypadku zmiany dawkowania - uwzględnienie dolnej wartości tego parametru wiązało się z uzyskaniem niższego ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej. Przyjęcie skrajnego - maksymalnego scenariusza dla dawkowania wiązało się z uzyskaniem ICUR w wysokości 47-50 tys. zł, w zależności od przyjętej perspektywy.

Uwzględnienie minimalnego lub maksymalnego kosztu 1 DDD komparatora spowodowało zmianę wartości ICUR w zakresie od -9% do +8% wartości w analizie podstawowej; największą zmianę zaobserwowano w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.

Przyjęcie minimalnego kosztu kolejnego rzutu spowodowało spadek wartości ICUR o 8-9% w odniesieniu do wartości w analizie podstawowej, w zależności od przyjętej perspektywy.

Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła znacząco na wartość współczynnika ICUR (zmiany nie przekraczające +/-5%).

4.3. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

Oceniono czy stosowanie produktu Oxepilax® jest opłacalne w odniesieniu do stosowania opcjonalnych technologii refundowanych; oceniono adekwatność wnioskowanych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu do uzyskiwanych wyników zdrowotnych.

Na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów farmakoterapii przeciwpadaczkowej z wykorzystaniem uwzględnionych w opracowaniu technologii lekowych (okskarbazepina, karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy z walproinianem sodu, kwas walproinowy, lewetyracetam) określono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy cenach zbytu netto proponowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu jej współfinansowania ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne jest droższe w odniesieniu do wszystkich komparatorów, w horyzoncie trwania terapii i przy uwzględnieniu takiej samej skuteczności porównywanych interwencji.

Na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej w horyzoncie 2 lat:

- wiąże się z uzyskaniem dłuższego życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do stosowania karbamazepiny,
- jest droższe z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne od stosowania karbamazepiny,
- jest wysoce kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania karbamazepiny przy progu opłacalności wynoszącym 119 577 zł za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

Wyniki obydwu wariantów niniejszej analizy ekonomicznej są zbieżne pod względem wnioskowania z analizy kosztów, przy czym w ramach analizy kosztów-użyteczności wyższe koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii zostały uzasadnione obecnością dodatkowych efektów klinicznych określonych w ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD [30], [32].

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej. Wykazano wysoką stabilność wyników w obliczu zmian wszystkich parametrów niepewnych.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu proponowanych przez Wnioskodawcę, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (istniejąca grupa limitowa 160.1) jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania karbamazepiny (najtańszego komparatora), ale wyłącznie w przypadku uwzględnienia dodatkowych efektów

zdrowotnych raportowanych w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równolegle do badania klinicznego SANAD [30], [32].

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do ograniczeń niniejszego opracowania zaliczono:

- wykazany w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równolegle do badania klinicznego SANAD [30] dodatkowy efekt kliniczny, w postaci lat życia skorygowanych o jakość, nie znajduje odzwierciedlenia w innych punktach końcowych badania klinicznego SANAD - ze względu na brak jednoznacznych dowodów wskazujących na przewagę kliniczną okskarbazepiny nad karbamazepiną w ramach opracowania przedstawiono również wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu braku różnic w efektach klinicznych okskarbazepiny oraz karbamazepiny (dostępne informacje nie pozwoliły również na wybór techniki analitycznej cechującej się wyższą wiarygodnością);
- ograniczenia związane z dostępnością danych klinicznych dla uwzględnionych w opracowaniu schematów leczenia przeciwpadaczkowego (np. brak długookresowego badania analogicznego do SANAD w warunkach polskich);
- ograniczenia związane z małą liczbą respondentów badania kwestionariuszowego wykorzystanego przy ocenie zużycia zasobów (ograniczenie nie mające istotnego wpływu na wnioski).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; uwzględniono bazy danych NHS EED, DARE i HTA, przy czym bazy NHS EED i DARE nie są już aktualizowane od 1 stycznia 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania okskarbazepiny w leczeniu dorosłych chorych z padaczką (z wyłączeniem stosowania wyłącznie wśród pacjentów z padaczką lekooporną); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełnotekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. tylko pacjenci z padaczką oporną na leczenie),
- analizy ekonomiczne nie zawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowana metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

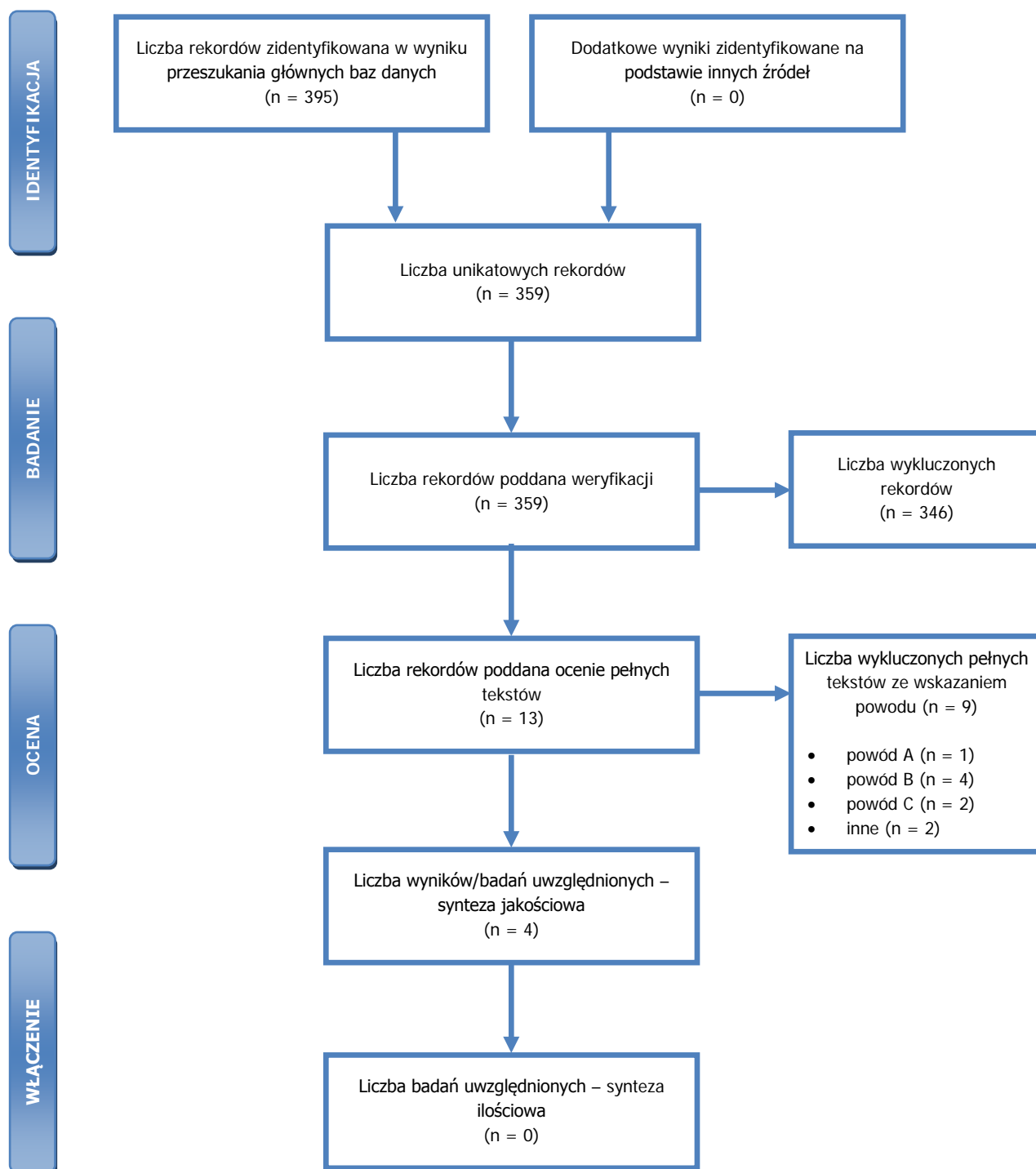
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 04.05.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja (<i>oxcarbazepine OR oxcarbazepinum OR oxeplax</i>)	44	1 525	7 942
#2	Punkty końcowe / typ badania (<i>cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>)	35 784	347 755	339 755

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#3	#1 AND #2	12	36	347
Suma rekordów		12 + 36 + 347 = 395		
Liczba unikatowych rekordów:		4 + 11 + 344 = 359		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		4 + 11 + 344 = 359		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		4 + 11 + 344 = 359		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		0 + 1 + 12 + 0 = 13		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	0 + 1 + 8 + 0 = 9		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	1		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	4		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	2		
	• inne (powód D):	2 (brak pełnego tekstu, niewystarczające informacje w abstrakcie)		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library*, www.hta.ac.uk.



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

Wyniki przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 359 unikatowych rekordów, z czego wszystkie zostały zidentyfikowanych w ramach przeszukania zasobów bazy MEDLINE, EMBASE

i CRD. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 13 rekordów, z czego 4 uwzględniono w walidacji konwergencji niniejszej analizy.

Tabela 24. Wyniki analizy konwergencji wyników opracowania.

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski***	Interpretacja ewentualnych różnic we wnioskowaniu
Hawkins, et al [47], Wilby, et al [43]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: karbamazepina (CAR), okskarbazepina (OXC), walproinian (VAL) populacja: napady częściowe, padaczka nowozdiagnozowana perspektywa płatnika publicznego, Wielka Brytania horyzont: 15 lat 	<ul style="list-style-type: none"> koszt całkowity: OXC = 6294 GBP, CAR = 4428 GBP, VAL = 4572 GBP QALY: OXC = 9,415, CAR = 9,392, VAL = 9,404* ICUR OXC vs CAR = rozszerzona dominacja CAR ICUR OXC vs VAL** = 156 545 GBP/QALY, różnica w koszcie OXC vs VAL** = 1 722 GBP 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CMA, porównanie z karbamazepiną* oraz porównanie z walproinianem), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
Wilby, et al [43] - wyniki analizy Wnioskodawcy (Novartis)	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-efektywności, porównanie: karbamazepina (CAR), okskarbazepina (OXC) populacja: monoterapia, I rzut horyzont: 1 rok 	<ul style="list-style-type: none"> ICER = 1 600 GBP/uniknięte działanie niepożądane po zastosowaniu OXC w miejsce CAR 	<ul style="list-style-type: none"> porównywalne wnioski w odniesieniu do niniejszej analizy (analiza CUA), technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu
Marson, et al [30], Marson, et al [32]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: karbamazepina (CAR), okskarbazepina (OXC) populacja: napady częściowe, padaczka nowozdiagnozowana, osoby dorosłe perspektywa płatnika publicznego, Wielka Brytania horyzont: 2 lata 	<ul style="list-style-type: none"> koszt całkowity: OXC = 1839 GBP, CAR = 1095 GBP, QALY: OXC = 1,611, CAR = 1,491 ICUR = 6 200 GBP (kosztowa-użyteczność przy ówczesnym progu w Wielkiej Brytanii wynoszącym 20 – 30 tys. GBP) 	<ul style="list-style-type: none"> wyniki analizy kosztów-użyteczne w postaci QALY zaadaptowane do niniejszej analizy, technika analityczna zgodna z jedną z technik zastosowanych w niniejszym opracowaniu

* zgodnie z opinią autora publikacji różnica w QALY jest nieistotna, w takiej sytuacji okskarbazepina została zdominowana przez karbamazepinę (karmamazepina tańsza przy porównywalnej skuteczności); ** obliczone na podstawie danych z publikacji [47];

*** opisano tylko wyniki dla porównania okskarbazepiny z uwzględnionymi w niniejszym opracowaniu komparatorami oraz dla populacji zgodnej z wnioskowaną (np. nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie, gdyż nie jest ona zgodna z wnioskowaną).

Zidentyfikowano 2 nowe analizy dla porównania okskarbazepiny z karbamazepiną, jedną analizę dla porównania okskarbazepiny z walproinianem [43], [47] oraz analizę ekonomiczną przeprowadzoną równoległe do referencyjnego badania SANAD porównującą okskarbazepinę z karbamazepiną [30], [32], której wyniki pod postacią lat życia skorygowanych o jakość zaimplementowano do niniejszej analizy kosztów-użyteczności.

Analiza ekonomiczna w badaniu SANAD przeprowadzono została w oparciu o indywidualne dane pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu jakości życia w ramach badania klinicznego SANAD i jej

wyniki wydają się najlepiej odzwierciedlać różnice w efektywności obu analizowanych leków, obserwowane w praktyce klinicznej.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania (przeszukano zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, MEDLINE i EMBASE).

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy. W opracowaniu wykorzystano wyniki długookresowego badania klinicznego przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii – nie są dostępne informacje pozwalające jednoznacznie stwierdzić, że w warunkach polskich będą obserwowane podobne wyniki zdrowotne jak raportowano w badaniu SANAD.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Oxepilax® w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych. Do opcjonalnych technologii refundowanych zaliczono stosowanie: karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego i lewetyracetamu.

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne i z perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych. Oceniono zasadność ekonomiczną przyjęcia proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax® oraz oceniano zasadność ekonomiczną rozpatrywanego sposobu refundacji wnioskowanej technologii lekowej (istniejąca grupa limitowa 160.1) w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych.

Uwzględnione w opracowaniu źródła informacji najlepiej odzwierciedlają warunki polskie (szczegółowo, wraz z omówieniem ograniczeń danych wejściowych przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 12.1.).

Z uwagi na wykazany brak przewagi klinicznej okskarbazepiny w odniesieniu do kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz lewetyracetamu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla powyższych porównań.

Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami w przypadku oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności. Wykazano brak różnic m.in. w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zgon związany z padaczką, zgon ogółem, niepowodzenie leczenia, brak napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych [41]. Wykazano natomiast istotne statystycznie różnice w częstości występowania zgonów niezwiązanych z padaczką (porównanie z karbamazepiną) oraz w częstości występowania niektórych działań niepożądanych: podwójne widzenie, nudności, wzrost masy ciała (porównanie z karbamazepiną) oraz wyłysienie (porównanie z walproinianem sodu) [41]. Wyniki badania SANAD wskazują ponadto na brak różnic w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną (kwestionariusz EQ-5D) [30], [32]. Autorzy badania wskazują, że brak różnic w jakości życia pacjentów z porównywanych grup może wynikać z faktu, że chorzy z najniższą jakością życia nie wypełnili kwestionariusza, co spowodowało częściowe lub całkowite utracenie ważnych efektów i tym samym brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do różnicy w jakości życia pomiędzy grupami [30].

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania klinicznego SANAD (wyniki użyteczności pod postacią lat życia skorygowanych o jakość) [30] wykazano przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną, co może być spowodowane ograniczeniami badania (późniejsze dołączenie okskarbazepiny co nieznacznie zmodyfikowało procedury randomizacji, niekompletna próba pacjentów uzupełniających kwestionariusz EQ-5D) lub może wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost QALY o 8% [30]), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywające się 95% CI), różnice w zakresie QALY. Autorzy badania [30] zaobserwowali, że pacjenci biorący udział w badaniu jakości życia są bardziej zadowoleni z ich obecnego stanu niż osoby nieodpowiadające na badanie. Powyższe obciążenie może wpływać na interpretację jakości życia oraz wyniki w postaci QALY. Powodem obserwowanych różnic w QALY może być także: kumulacja dodatkowych efektów skuteczności i profilu bezpieczeństwa, brak raportowania punktów końcowych badania klinicznego SANAD [30] wskazującego na przewagę okskarbazepiny nad karbamazepiną (np. drugorzędowe punkty końcowe wpływające istotnie na QALY).

Autorzy badania [30] podkreślają również, że brak jest twardych dowodów (mniejsza liczebność grupy pacjentów leczonych okskarbazepiną i tym samym słaba moc statystyczna porównania) na przewagę w skuteczności klinicznej okskarbazepiny nad karbamazepiną i tym samym wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej równoległe do badania SANAD powinny być traktowane z ostrożnością.

Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że przy cenach zbytu netto Oxepilax[®] proponowanych przez Wnioskodawcę oraz przy założeniu współfinansowania ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej 160.1, stosowanie wnioskowanej technologii w odniesieniu do wszystkich komparatorów jest droższe zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i płatnika za świadczenie medyczne, w horyzoncie ustalonym na poziomie średniego okresu stosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności świadczą o adekwatności wysokości proponowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax[®] do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania karbamazepiny, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. W ramach wspomnianego wariantu analizy wykazano, że wyższy koszt stosowania okskarbazepiny w odniesieniu do stosowania karbamazepiny jest kompensowany przez dodatkowy efekt zdrowotny (wyższa liczba QALY).

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.3.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące współfinansowania ze środków publicznych produktu Oxepilax[®] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 25. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	Współfinansowanie produktu Oxepilax [®] ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków (istniejąca grupa limitowa 160.) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi u dorosłych i dzieci od 6. roku życia = rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Oxepilax [®] o leczenie I rzutu w przypadku zaakceptowania przez Ministra Zdrowia wniosku o objęcie refundacją analizowanego produktu we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”.

Parametr	Wartość
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • wykazana przewaga praktyczna okskarbazepiny nad karbamazepiną w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, • wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (redukcja napadów padaczkowych), • cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41], • w ramach analizy kosztów-użyteczności określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do karbamazepiny (najtańszej technologii opcjonalnej), • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • brak jednoznacznych dowodów na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad karbamazepiną • wyższe koszty stosowania w odniesieniu do refundowanych technologii opcjonalnych, określone przy założeniu takich samych efektów klinicznych
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> • brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, • brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach, • finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych, • zapewnienie równego dostępu do świadczeń, • zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • nie zidentyfikowano

8. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu, przy cenach zbytu netto poszczególnych prezentacji ocenianego produktu proponowanych przez Podmiot odpowiedzialny, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (istniejąca grupa limitowa 160.1) jest zasadne ekonomicznie zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne w odniesieniu do stosowania karbamazepiny, w przypadku uwzględnienia różnic w QALY.

Wyniki analizy ekonomicznej zakładającej brak różnic w skuteczności klinicznej wszystkich porównywanych interwencji wskazują na wyższe koszty farmakoterapii okskarbazepiną w odniesieniu do karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, kwasu walproinowego i lewetyracetamu.

Wykazano, że zastosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny może wiązać się z uzyskaniem dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania karbamazepiny. W przypadku obecności dodatkowego efektu zdrowotnego, finansowanie wnioskowanej technologii na proponowanych zasadach jest zasadne ekonomicznie ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

Rozszerzenie zakresu dostępnych substancji dla pacjentów z padaczką umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: maj 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: *Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] 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 późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [28] Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxepilax.
- [29] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl.
- [30] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15.
- [31] Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G. Cost-effectiveness of Add-on Therapy with Pregabalin in Patients with Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia*, 2008-Mar; 49(3):431-7.
- [32] Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 37.
- [33] Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health*, 11(7). 2008.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 poz. 1043.
- [36] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Dz.U. 2014 poz. 1220.
- [37] Chuang LH, Whitehead SJ. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Bartosz mówi”, <http://www.bartoszmowi.pl/wszystko> (ostatnia aktualizacja: maj 2015).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23.
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego dla produktu Oxepilax®. Kraków, maj 2015 rok.
- [41] Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przegląd systematyczny badań klinicznych dla produktu Oxepilax®. Kraków, maj 2015 rok.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.

-
- [43] Wilby J, Kainth A, Hawkins N, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2005; Vol. 9: No. 15.
- [44] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztocłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [46] Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych. Załącznik nr 5b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [47] Hawkins D, Epstein D, Drummond M, et al. Assessing the Cost-Effectiveness of New Pharmaceuticals in Epilepsy in Adults: The Results of a Probabilistic Decision Model. *Med Decis Making* 2005 25: 493.
- [48] Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, Perrine K, Myers LW, Ellison GW. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res.* 1996 Oct;25(2):113-8.
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 2/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [50] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [51] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [52] Selai C, Kaiser S, Trimble M, Price M. Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. *Value in Health*, 5 (6) 512 - 513. 2002.
- [53] Baca CB, Vickrey BG, Vassar S, Berg AT. Disease-targeted versus generic measurement of health-related quality of life in epilepsy. *Qual Life Res.* 2014 Nov 21.
- [54] Ashjzadeh N, Yadollahikhales G, Ayoobzadehshirazi A, Sadraii N, Hadi N. Comparison of the health-related quality of life between epileptic patients with partial and generalized seizure. *Iran J Neurol.* 2014 Apr 3;13(2):94-100.
- [55] Peters M, Crocker H, Dummett S, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. Change in health status in long-term conditions over a one year period: a cohort survey using patient-reported outcome measures. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Aug 12;12(1):123.
- [56] Mulhern B, Rowen D, Snape D, Jacoby A, Marson T, Hughes D, Baker G, Brazier J. Valuations of epilepsy-specific health states: a comparison of patients with epilepsy and the general population. *Epilepsy Behav.* 2014 Jul;36:12-7.
- [57] Kang HJ, Kang E, Jo MW, Park EJ, Yoon S, Lee EK. The utility score of epilepsy with partial seizure measured by TTO, VAS, and EQ-5D in the general Korean population. *Epilepsy Res.* 2014 Jul;108(5):963-71.
- [58] Gao L, Xia L, Pan SQ, Xiong T, Li SC. Reliability and validity of QOLIE-10 in measuring health-related quality of life (HRQoL) in Chinese epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 2014 Mar;108(3):565-75.
- [59] Gao L, Xia L, Pan SQ, Xiong T, Li SC. Psychometric properties of Chinese language Liverpool Seizure Severity Scale 2.0 (LSSS 2.0) and status and determinants of seizure severity for patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav.* 2014 Feb;31:187-93.
- [60] Péntek M, Bereczki D, Gulácsi L, Mikudina B, Arányi Z, Juhos V, Baji P, Brodsky V. [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogy Sz.* 2013 Jul 30;66(7-8):251-61.
-

- [61] Gao L, Xia L, Pan SQ, Xiong T, Li SC. Validation of a Chinese version of the Quality of Well-Being Scale-Self-Administered (QWB-SA) in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1647-57.
- [62] Shakir M, Al-Asadi JN. Quality of life and its determinants in people with epilepsy in basrah, iraq. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2012 Nov;12(4):449-57.
- [63] Mulhern B, Rowen D, Jacoby A, Marson T, Snape D, Hughes D, Latimer N, Baker GA, Brazier JE. The development of a QALY measure for epilepsy: NEWQOL-6D. *Epilepsy Behav*. 2012 May;24(1):36-43.
- [64] Quintas R, Alvarez AS, Koutsogeorgou E, Cerniauskaite M, Meucci P, Sattin D, Leonardi M, Raggi A. The relationship between health-related quality-of-life and disability in patients with controlled epilepsy: a cross-sectional observational study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Feb;91(13 Suppl 1):S31-8.
- [65] van Andel J, Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, Leijten FS. Coping style and health-related quality of life in caregivers of epilepsy patients. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1788-94.
- [66] Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, van Andel J, Leijten FS. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol*. 2011 Jan;258(1):37-43.
- [67] Meneses RF, Pais-Ribeiro JL, da Silva AM, Giovagnoli AR. Neuropsychological predictors of quality of life in focal epilepsy. *Seizure*. 2009 Jun;18(5):313-9.
- [68] Baker GA, Jacoby A, Gorry J, Doughty J, Ellina V; SIGN Group. Quality of life of people with epilepsy in Iran, the Gulf, and Near East. *Epilepsia*. 2005 Jan;46(1):132-40.
- [69] Mrabet H, Mrabet A, Zouari B, Ghachem R. Health-related quality of life of people with epilepsy compared with a general reference population: a Tunisian study. *Epilepsia*. 2004 Jul;45(7):838-43.
- [70] Argyriou AA, Papapetropoulos S, Polychronopoulos P, Corcondilas M, Argyriou K, Heras P. Psychosocial effects and evaluation of the health-related quality of life in patients suffering from well-controlled epilepsy. *J Neurol*. 2004 Mar;251(3):310-3.
- [71] Engelberts NH, Klein M, van der Ploeg HM, Heimans JJ, Jolles J, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Cognition and health-related quality of life in chronic well-controlled patients with partial epilepsy on carbamazepine monotherapy. *Epilepsy Behav*. 2002 Aug;3(4):316-321.
- [72] Engelberts NH, Klein M, van der Ploeg HM, Heimans JJ, Adèr HJ, van Boxtel MP, Jolles J, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Cognition and health-related quality of life in a well-defined subgroup of patients with partial epilepsy. *J Neurol*. 2002 Mar;249(3):294-9.
- [73] Stavem K, Lossius MI, Kvien TK, Guldvog B. The health-related quality of life of patients with epilepsy compared with angina pectoris, rheumatoid arthritis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res*. 2000;9(7):865-71.
- [74] Buck D, Jacoby A, Baker GA, Ley H, Steen N. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res*. 1999 Dec;8(8):675-85.
- [75] Dworetzky BA, Hoch DB, Wagner AK, Salmanson E, Shanahan CW, Bromfield EB. The impact of a single seizure on health status and health care utilization. *Epilepsia*. 2000 Feb;41(2):170-6.
- [76] Stavem K, Loge JH, Kaasa S. Health status of people with epilepsy compared with a general reference population. *Epilepsia*. 2000 Jan;41(1):85-90.
- [77] Mittmann N, Trakas K, Risebrough N, Liu BA. Utility scores for chronic conditions in a community-dwelling population. *Pharmacoeconomics*. 1999 Apr;15(4):369-76.
- [78] Leidy NK, Elixhauser A, Vickrey B, Means E, William MK. Seizure frequency and the health-related quality of life of adults with epilepsy. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):162-6.
- [79] Stavem K. Quality of life in epilepsy: comparison of four preference measures. *Epilepsy Res*. 1998 Feb;29(3):201-9.
- [80] Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997 Mar;38(3):353-62.

-
- [81] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. komandytowa Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Oxepilax[®]. Kraków, maj 2015 roku.
- [82] Hawkins N, Chadwick D, Drummond M, et al. Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model., *Med Decis Making*, 2005 Sep-Oct; 25(5):493-510.
- [83] Messori, A, Becagli, P, Cincotta, M, Labbate, M G, Trippoli, S, Zaccara, G, Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis., *Eur J Clin Pharmacol*, 1998-Feb; 53(6):421-7.
- [84] Donati F, Gobbi G, Campistol J, I wsp. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006 Aug 22;67(4):679-82.
- [85] Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, i wsp. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007 Jun;29(5):281-4.
- [86] Charakterystyka Produktu Leczniczego Amizepin.
- [87] Charakterystyka Produktu Leczniczego Absenor.
- [88] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono.
- [89] Charakterystyka Produktu Leczniczego Levetiracetam GSK.
- [90] Remak E, Hutton, J, Price M, et al. A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. An initial assessment of cost-effectiveness of topiramate. *Eur J Health Econom* 2003, 4:271–278.
- [91] Zarządzenie 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.
- [92] SOR-y w oczach NFZ. Wywiad z dr Marią Janusz. *Galiczyjska Gazeta Lekarska*, Nr 2/2008, <http://www.oil.org.pl/xml/oil/oil57/gazeta/numery/n2008/n200802/n20080207>.
- [93] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, et al. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *PharmacoEconomics* (2013) 31:663–675.
- [94] Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2014 r. Stanu w dniu 30 VI 2014 r, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2014-r-stanu-w-dniu-30-vi-2014-r,6,12.html>.
- [95] Jędrzejczak J. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, nr 2.
- [96] Rejda K. Współczesne algorytmy diagnostyczne i standardy terapeutyczne w nowo rozpoznanej padaczce u dorosłych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2010, tom 6, nr 3.
- [97] Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji leków przeciwdrgawkowych, http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0005/26555/komunikat-w-sprawie-padaczki-1.pdf.
- [98] Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex.
-

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie w badaniu SANAD [32].	16
Tabela 2. Dawkowanie technologii opcjonalnych - na podstawie opinii ekspertów; analiza wrażliwości.	22
Tabela 3. Substancje czynne stosowane po dyskontunacji leczenia okskarbazepiną lub karbamazepiną [30], [32].	39
Tabela 4. Częstość występowania uwzględnionych działań niepożądanych [41].	44
Tabela 5. Roczny wskaźnik wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie [30].	46
Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 04.05.2015).	49
Tabela 7. Badania wykluczone z przeglądu dotyczącego jakości życia.	52
Tabela 8. Badania uwzględnione w przeglądzie dotyczącym jakości życia.	53
Tabela 9. Wpływ poszczególnych działań niepożądanych na obniżenie jakości życia pacjentów z padaczką.	55
Tabela 10. Koszt punktu za świadczenia medyczne.	60
Tabela 11. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	60
Tabela 12. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostkowy (1 DDD) technologii opcjonalnych.	62
Tabela 13. Koszt refundowanego produktu Oxepilax®.	62
Tabela 14. Średni ważony koszt 1 DDD substancji czynnych uwzględnionych w terapii kolejnego rzutu.	63
Tabela 15. Koszt 1 DDD terapii kolejnego rzutu.	64
Tabela 16. Koszt leczenia jednego epizodu działań niepożądanych - perspektywa płatnika publicznego.	65
Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.	66
Tabela 18. Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności.	67
Tabela 19. Parametry modelowania.	68
Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.	73
Tabela 21. Progowe ceny zbytu netto.	73
Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.	75
Tabela 23. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data przeszukania 04.05.2015).	83
Tabela 24. Wyniki analizy konwergencji wyników opracowania.	86
Tabela 25. Analiza SWOT.	89
Tabela 26. Informacje na temat ośrodków biorących udział w badaniu.	98
Tabela 27. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu - część I.	99
Tabela 28. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu - część II.	101
Tabela 29. Wyniki części I badania kwestionariuszowego.	103

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Dopasowanie modelu Weibull'a dla przeżycia na terapii do danych z badania SANAD [30], [32].	31
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	51
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	85
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	107

12. ANEKS

12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA KWESTIONARIUSZOWEGO

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło łącznie 5 ekspertów klinicznych. Badanie składało się z dwóch części. W pierwszej części uczestniczyło 5 ekspertów, natomiast w drugiej 3.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem: własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi, polecenia przez ekspertów innych specjalności.

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat ośrodków uczestniczących w badaniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Informacje na temat ośrodków biorących udział w badaniu.

Ekspert	Część ankiety	Imię, nazwisko i afiliacja (w tym adres pracy)
1	I	Dr n. med. Anna Gniatkowska-Nowakowska, specjalista neurologii dziecięcej, NZOZ Centrum Neurologii Dziecięcej i Leczenia Padaczki, 25-316, Kielce, Kościuszki 52/012
2	I, II	Magdalena Bosak, Klinika Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul Botaniczna 3 31-503 Kraków
3	I, II	Ewa Krzystanek, Centralny Szpital Kliniczny Oddział Neurologii i Przykliniczna Poradnia, Medyków 14 Katowice
4	I	Michał Michalski, Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie, Centrum Neurologii Klinicznej ul. Dwernickiego 7, Kraków
5	I, II	Praktyka Neurologiczna Andrzej Cichosz, 85-444 Bydgoszcz ul. Źródłana 20

Kwestionariusz wykorzystany w badaniu został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 27. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu - część I.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację polskiej praktyki klinicznej w przypadku wystąpienia **napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi** (dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze).
W trakcie odpowiedzi na pytania, jeżeli nie wskazano inaczej, proszę uwzględnić pacjentów z populacji spełniającej ww. kryteria (zwaną dalej „analizowaną populacją”).
 Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.
Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):				
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta		
		Substancja	Odsetek pacjentów	Dawkowanie
1.	Jaka farmakoterapia jest obecnie stosowana w przypadku napadów padaczkowych (mono- oraz politerapia I rzutu, z wyłączeniem padaczki lekoopornej)? Proszę wskazać odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami oraz dawkowanie. Odsetki powinny się sumować do 100%.	Kwas walproinowy	%	
		Walproinian sodu + kwas walproinowy	%	
		Karbamazepina	%	
		Klonazepam	%	
		Etosuksymid	%	
		Lewetyracetam	%	
		Walproinian magnezu	%	
		Walproinian sodu	%	
		Fenobarbital	%	
		Fenytoina	%	
		Prymidon	%	
	Inne (jakie?)	%		
2.	U jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji (terapia padaczki) stosowana będzie <u>refundowana</u> okskarbazepina w monoterapii?		%	
3.	U jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji (terapia padaczki) stosowana będzie <u>refundowana</u> okskarbazepina w leczeniu skojarzonym?		%	
4.	Proszę o wskazanie, które schematy farmakoterapii będą <u>przede wszystkim zastępowane</u> w przypadku refundacji okskarbazepiny w terapii padaczki.	Substancja czynna		Odsetek pacjentów zmieniających terapię na okskarbazepinę
		Kwas walproinowy		%

	Proszę wskazać odsetek pacjentów dotychczas leczonych wskazaną substancją, którzy zmienią leczenie na refundowaną okskarbazepinę .	Walproinian sodu + kwas walproinowy	%
		Karbamazepina	%
		Klonazepam	%
		Etosuksymid	%
		Lewetyracetam	%
		Walproinian magnezu	%
		Walproinian sodu	%
		Fenobarbital	%
		Fenytoina	%
		Prymidon	%
		Inne (jakie?)	%
5.	Proszę o wskazanie, do których schematów farmakoterapii dodana zostanie refundowana okskarbazepina (leczenie skojarzone) w terapii padaczki. Proszę wskazać odsetek pacjentów dotychczas leczonych wskazaną substancją, którzy przejdą na terapię skojarzoną z dodatkiem refundowanej okskarbazepiny .	Substancja czynna	Odsetek pacjentów przechodzących na leczenie skojarzone z okskarbazepiną
		Kwas walproinowy	%
		Walproinian sodu + kwas walproinowy	%
		Karbamazepina	%
		Klonazepam	%
		Etosuksymid	%
		Lewetyracetam	%
		Walproinian magnezu	%
		Walproinian sodu	%
		Fenobarbital	%
		Fenytoina	%
		Prymidon	%

Tabela 28. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu - część II.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Analizowana populacja obejmuje pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie wtórnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze).

Leczenie: mono- lub politerapia I rzutu (pacjenci nowozdiagnozowani), przed zaklasyfikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy **płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)** i **pacjenta** w trakcie opieki nad dorosłym pacjentem z padaczką, u którego występują napady padaczkowe częściowe z towarzyszącymi lub nie wtórnymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):		
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1.	Proszę o podanie <u>średniego czasu trwania farmakoterapii padaczki I rzutu</u> (mono- lub politerapia, przed zaklasyfikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie). Proszę o uwzględnienie wszystkich czynników, które mogą wpłynąć na czas trwania danej terapii I rzutu (zgon, rezygnacja z leczenia, rozpoczęcie kolejnego rzutu terapii, modyfikacja schematu leczenia inna niż zmiana dawki, itp.)	
2.	Proszę o podanie <u>średniego czasu trwania</u> (np. liczba dni) <u>wymienionych działań niepożądanych</u> związanych z leczeniem przeciwpadaczkowym. Jeżeli dane działanie niepożądane występuje przez cały okres stosowania leku przeciwpadaczkowego, proszę o podanie takiej informacji.	Wzrost masy ciała
		Podwójne widzenie
		Nudności
3.	Proszę o podanie <u>dotychczasowych kosztów</u> (innych niż standardowo generowane przez pacjenta z analizowanej populacji) generowanych w przypadku wystąpienia <u>wymienionych działań niepożądanych</u> , w postaci: - rodzaju wizyty ambulatoryjnej (kod grupy z Katalogu Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej, np. W12) rozliczanej w ramach leczenia danego działania niepożądanego,	Wzrost masy ciała

	<ul style="list-style-type: none"> - liczby wizyt ambulatoryjnych rozliczanych w ramach leczenia danego działania niepożądanego, - odsetka pacjentów, u których rozliczana jest wizyta ambulatoryjna, - rodzaju hospitalizacji (kod JGP z Katalogu grup) rozliczanej w ramach leczenia danego działania niepożądanego (jeżeli konieczna), - odsetka pacjentów, u których rozliczana jest hospitalizacja, - dodatkowej farmakoterapii stosowanej w przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego w tym: nazwa substancji czynnej, dawkowanie, czas trwania terapii, odsetek pacjentów przyjmujących dodatkową farmakoterapię - ewentualnie innych świadczeń rozliczanych w przypadku wystąpienia danego działania niepożądanego (jeżeli konieczne). <p><u>W przypadku braku dodatkowych kosztów generowanych w wyniku wystąpienia działania niepożądanego (np. leczenie odbywa się w ramach rutynowych wizyt ambulatoryjnych, brak dodatkowej farmakoterapii, itd.), proszę o podanie takiej informacji ("brak dodatkowego leczenia").</u></p>	Podwójne widzenie	
		Nudności	
4.	<p>Proszę o podanie składowych kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (padaczka I rzutu, mono- lub politerapia, przed zaklasyfikowaniem choroby pacjenta jako odpornej na leczenie), w postaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rodzaju wizyty ambulatoryjnej (kod grupy z Katalogu Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej, np. W12) rozliczanej u pacjenta, - częstości rozliczania wizyt ambulatoryjnych (np. raz w miesiącu), - odsetka pacjentów, u których rozliczana jest wizyta ambulatoryjna, - rodzaju hospitalizacji (kod JGP z Katalogu grup) rozliczanej u pacjenta (jeżeli konieczna), - częstości rozliczania hospitalizacji (np. raz w roku) - odsetka pacjentów, u których rozliczana jest hospitalizacja, - ewentualnie innych świadczeń rozliczanych u pacjenta (nazwa lub numer procedury, odsetek pacjentów, częstość rozliczania). 		
5.	<p>Z uwagi na fakt, że wymienione substancje stosowane są również w innych wskazaniach niż analizowane (np. padaczka oporna na leczenie), proszę o podanie odsetka wykorzystania danej substancji w analizowanym wskazaniu, tj. u pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (dorośli i dzieci w wieku 6 lat i starsze), przed zaklasyfikowaniem choroby jako odpornej na leczenie.</p> <p>Za 100% proszę przyjąć wykorzystanie danej substancji we wszystkich wskazaniach, w których jest refundowana/stosowana.</p>	Karbamazepina	
		Walproinian sodu + kwas walproinowy	
		Walproinian sodu	
		Lewetyracetam	
		Okскарbazepina	

Szczegółowe wyniki części II badania kwestionariuszowego wraz ze wskazaniem odpowiedzi poszczególnych ekspertów przedstawiono w arkuszu „Ankieta” skoroszyty dołączonego do niniejszego opracowania.

Wyniki części I badania kwestionariuszowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Wyniki części I badania kwestionariuszowego.

Nr pytania / dodatkowe zabaudnienia	Odpowiedź eksperta										Średnia
	1	1 - dawkowanie	2	2 - dawkowanie	3	3 - dawkowanie	4	4 - dawkowanie	5	5 - dawkowanie	
Kwas walproinowy	20%	35-40mg/kg/dobę	0%	-	10%	1000 mg/dobę	2%	25mg/kgm.c./dobę	10%	20-30mg/kg masy ciała/ dobę	8%
Walproinian sodu + kwas walproinowy	20%	35-40mg/kg/dobę	15%	1500mg	10%	1000 mg/dobę	40%	1300-1500mg/dobę	30%	20-30mg/kg masy ciała/ dobę	23%
Karbamazepina	10%	25mg/kg/dobę	30%	800mg	30%	800 mg/dobę	20%	1200mg/dobę	10%	600 mg/dobę	20%
Klonazepam	0%	-	0%	-	5%	1,5 mg/dobę	0%	6mg/dobę	10%	6mg/dobę	3%
Etosuksymid	10%	750 mg/dobę	0%	-	0%	-	1%	750mg/dobę	1%	750mg/dobę	2%
Lewetyracetam	10%	2000-3000mg/dobę	35%	1500mg	15%	1000 mg/dobę	10%	1,5g na dobę	17%	2000mg	17%
Walproinian magnezu	0%	-	0%	-	10%	1000 mg/dobę	0%	1-2g/dobę	0%	-	2%
Walproinian sodu	20%	35-40mg/kg/dobę	0%	-	5%	1000 mg/dobę	20%	2000 mg/dobę	0%	-	9%
Fenobarbital	5%	5-20mg/kg/dobę	0%	-	0%	-	1%	250mg/dobę	0%	-	1%
Fenytoina	0%	-	0%	-	5%	300 mg/dobę	1%	600mg/dobę	5%	300mg/dobę	2%
Prymidon	0%	-	0%	-	0%	-	0%	750mg/dobę	2%	750mg/dobę	0%
Okskarbazepina	1%	brak danych	0%	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
Iacoamid	1%	brak danych	0%	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
sabril	1%	brak danych	0%	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
lamotrygina	1%	brak danych	20%	2000mg	0%	-	0%	-	5%	200mg/dobę	5%
Gabapentyna	0%	-	0%	-	5%	2400	5%	3600mg/dobę	0%	-	2%

						mg/dobę					
	Topiramát	0%	0%	5%	200 mg/dobę	0%	5%	200mg/dobę	2%		
	Tiagabina	0%	0%	0%		0%	5%	30mg/dobę	1%		
2	monoterapia	15%	25%	5%		10%	10,0%		13%		
3	skojarzone	10%	10%	20%		3%	10,0%		11%		
4	Kwas walproinowy	5%	0%	2%		0%	5%		2%		
	Walproinian sodu + kwas walproinowy	5%	20%	3%		10%	5%		9%		
	Karbamazepina	70%	60%	40%		5%	30%		41%		
	Klonazepam	0%	0%	0%		0%	0%		0%		
	Etosuksymid	0%	0%	0%		0%	0%		0%		
	Lewetyracetam	15%	10%	10%		2%	5%		8%		
	Walproinian magnezu	0%	0%	3%		0%	0%		1%		
	Walproinian sodu	5%	0%	2%		0%	0%		1%		
	Fenobarbital	0%	0%	0%		0%	0%		0%		
	Fenytoina	0%	0%	10%		0%	50%		12%		
	Prymidon	0%	0%	0%		0%	0%		0%		
	Lamotrygina	0%	10%	0%		0%	2%		2%		
	Gabapentyna	0%	0%	15%		0%	0%		3%		
	Topiramát	0%	0%	15%		0%	2%		3%		
Tiagabina	0%	0%	0%		0%	2%		0%			
5	Kwas walproinowy	30%	0%	10%		0%	10%		10%		

Walproinian sodu + kwas walproinowy	30%		40%		10%		5%		5%		18%
Karbamazepina	0%		0%		5%		3%		0%		2%
Klonazepam	0%		0%		10%		1%		0%		2%
Etosuksymid	5%		0%		0%		0%		0%		1%
Lewetyracetam	5%		20%		10%		0%		10%		9%
Walproinian magnezu	0%		0%		10%		0%		0%		2%
Walproinian sodu	30%		0%		10%		0%		0%		8%
Fenobarbital	0%		0%		0%		0%		0%		0%
Fenytoina	0%		10%		10%		0%		0%		4%
Prymidon	0%		10%		0%		0%		0%		2%
lamotrygina	0%		20%		0%		0%		0%		4%
Gabapentyna	0%		0%		13%		0%		0%		3%
Topiramet	0%		0%		13%		0%		10%		5%
Pregabalina	0%		0%		0%		0%		10%		2%

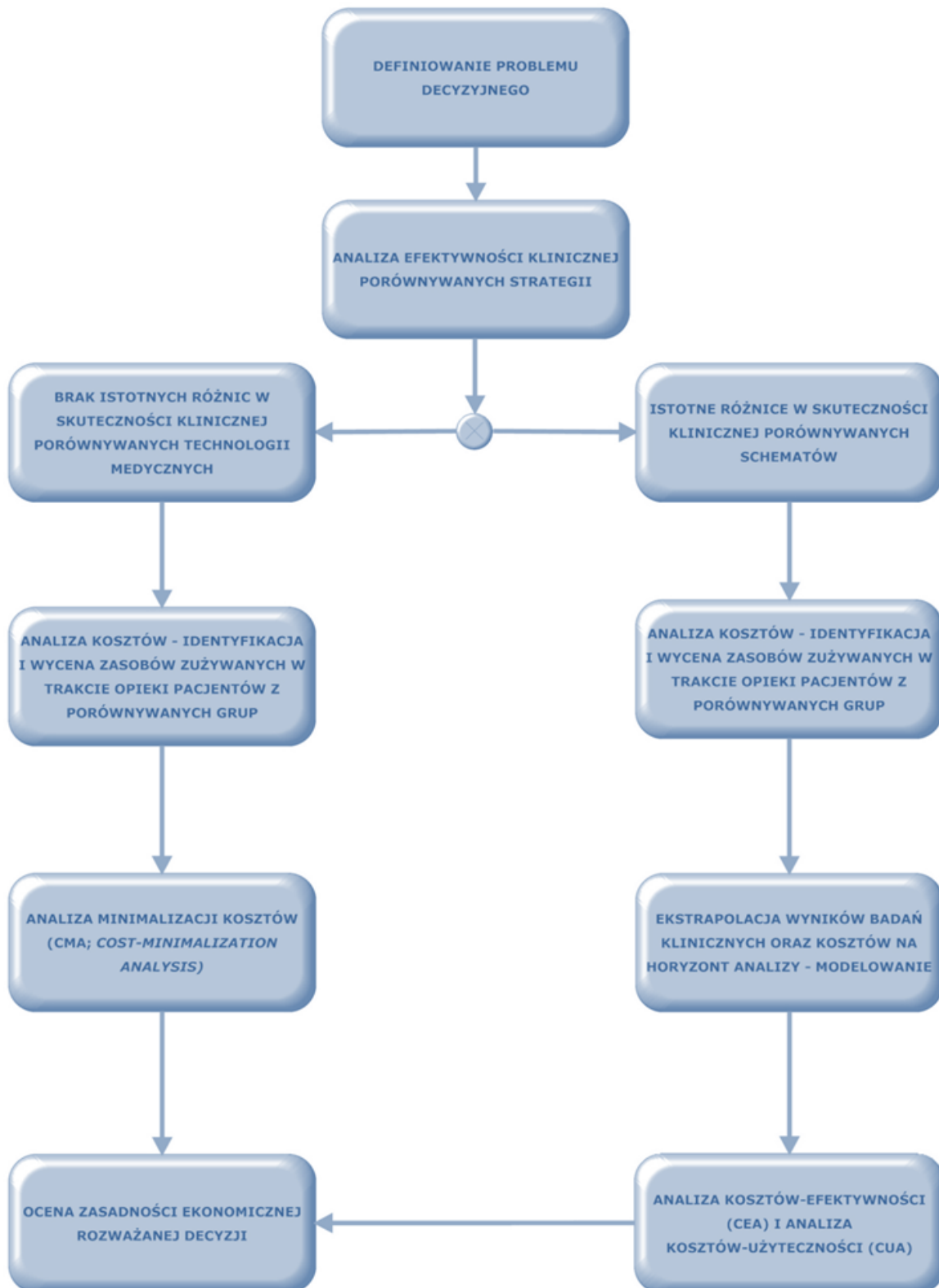
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimalization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

12.2.1. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY) lub równoważniki lat życia w pełnym zdrowiu (ang. *Healthy-Year Equivalent*; HYE); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [26] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [35], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 zł, obowiązująca do 31.10.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł) [35], [36].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 39 859 zł [3].

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ($QALYG > 0$) oraz $ICUR < 3 \times 39\,859$ (119 577 zł) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ($QALYG < 0$) oraz $ICUR > 3 \times 39\,859$ (119 577 zł).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

12.2.2. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.