



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu 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 WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, maj 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

<p>Analizę wpływu na system ochrony zdrowia opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>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</p>		
<p>Autorzy analizy wpływu na system ochrony zdrowia</p>	<p>Imię i nazwisko</p>	<p>Autorzy analizy</p>	<p>Imię i nazwisko</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>ADAMED Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	15
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	18
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	18
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	20
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	24
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	45
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	45
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	49
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	50
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	51
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	51
3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY	52
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY	55
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY	57
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	60
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	63
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	65
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	67
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	67
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	68
8. OGRANICZENIA ANALIZY	69
9. DYSKUSJA	70
10. WNIOSKI KOŃCOWE	72
11. ANALIZA RACJONALIZACYJNA	72
12. BIBLIOGRAFIA	74
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	80

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
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. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej współfinansowania ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® (okskarbazepina) 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.
- II. Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (istniejąca grupa limitowa 160.1) towarzyszyć będą dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy świadczeniobiorcy.

■ [REDAKTED]

■ [REDAKTED]

- V. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania w obliczu przyjęcia alternatywnych założeń analizy wpływu na budżet. Uwzględnienie struktury przejmowanego rynku na podstawie aktualnego udziału spowodowało obniżenie dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego wynikających z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego o około 7% oraz obniżenie oszczędności dla świadczeniobiorców o około 7%. Prognoza sprzedaży okskarbazepiny na podstawie średniej kwartalnej od stycznia 2012 r. spowodowała wzrost dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego oraz wzrost oszczędności dla świadczeniobiorców o około 3,5%.
- VI. Wykazano, że za współfinansowaniem ze środków publicznych produktu Oxepilax® 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 przemawiają aspekty zdrowotne, etyczne oraz społeczne pacjentów z analizowanej populacji (potencjalna przewaga okskarbazepiny nad karbamazepiną oceniając na podstawie wyników użyteczności [30], [81]; rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych zapewni lepsze dopasowanie schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorych z analizowanej populacji, co poprawi satysfakcję świadczeniobiorców z otrzymanej opieki zdrowotnej).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) produktu leczniczego Oxepilax® (okskarbazepina) 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, w latach 2015 – 2017.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [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 lekoopornej) (**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, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, 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, kwasem walproinowym z walproinianem sodu, karbamazepiną [41] oraz brak wpływu na wydatki z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców potencjalnej przewagi okskarbazepiny nad karbamazepiną ocenianej na podstawie punktów końcowych użyteczności [81], w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji; wyniki analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przede wszystkim pod postacią: kosztów farmakoterapii poszczególnymi substancjami, kosztów opieki, kosztów terapii działań niepożądanych, kosztów całkowitych oraz różnicy w ww. kosztach pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym.

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych oraz zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu Oxepilax® [28] do populacji pacjentów predysponowanych do stosowania wnioskowanej technologii (pacjentów wskazanych we wniosku o objęcie refundacją ocenianego produktu złożonego) włączono część pacjentów aktualnie stosujących karbamazepiną, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu lub lewetyracetam (wykluczono pacjentów z padaczką oporną na leczenie).

Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami przy ocenie wyników 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 łysienie (porównanie z walproinianem sodu) [41]. Wyniki badania SANAD wskazują ponadto na brak różnic w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną, ale wskazują na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość, QALY o 8%), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywające się 95% CI), różnice w zakresie QALY pomiędzy okskarbazepiną a karbamazepiną [30], [32]. Przewaga okskarbazepiny nad karbamazepiną pod postacią dodatkowych QALY może być spowodowane ograniczeniami badania (późniejsze dołączenie okskarbazepiny, co nieznacznie zmodyfikowało procedury randomizacji, niekompletna próba pacjentów uzupełniająca kwestionariusz EQ-5D) lub może wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne różnice w QALY. Nie zanotowano wpływu obserwowanej różnicy w QALY na wydatki z budżetu płatnika publicznego, czy portfeli świadczeniobiorców [81].

W związku z powyższym, w ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [34]. W analizie kosztów uwzględniono natomiast różnice w częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonych okskarbazepiną i karbamazepiną.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu Oxepilax[®] stosowanego 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 („scenariusz nowy”; por. rozdział 2.4.).

Pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs istniejący) uwzględniono:

- zmianę statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii (brak refundacji w analizowanym wskazaniu w ramach scenariusza istniejącego oraz objęcie refundacją w ramach scenariusza nowego) i
- wynikający ze zmiany statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii wzrost jej wykorzystania kosztem opcjonalnych technologii refundowanych.

W ramach niniejszego opracowania wielkość populacji docelowej dla ocenianego produktu określono na podstawie:

- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych uwzględnionych w analizie (okskarbazepina, karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu, lewetyracetam) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, określonych na podstawie komunikatów NFZ [29] (dane dotyczące sprzedaży każdego produktu z analizowanego rynku z lat 2012-2014 ekstrapolowano na lata horyzontu analizy),
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych w zakresie oceny odsetka wykorzystania danej substancji w analizowanym wskazaniu oraz parametrów określających stopień przekwalifikowania się pacjentów aktualnie stosujących opcjonalne technologie refundowane na wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Oceny wielkości analizowanej populacji dokonano w ujęciu liczby osobolat terapii. Zastosowana metoda obniża wielkość populacji pacjentów w odniesieniu do populacji definiowanej z uwzględnieniem liczby indywidualnych pacjentów/numerów PESEL o kilka do kilkunastu punktów procentowych, jednak przy braku wpływu na wysokość zużywanych zasobów medycznych (np. liczby opakowań leków stosowanych w analizowanym wskazaniu). Brak wiarygodnych informacji na temat struktury terapii z wykorzystaniem każdej z analizowanych substancji czynnych (odsetek/liczba pacjentów kontynuujących stosowanie danej

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



substancji w analizowanym wskazaniu każdego roku, odsetek/liczba pacjentów rozpoczynających to leczenie i odsetek/liczba pacjentów kończących stosowanie danej substancji czynnej w analizowanym wskazaniu każdego roku) uniemożliwia wiarygodną estymację wielkości populacji w ujęciu numerów PESEL.

Mając na uwadze potencjalnie niższą wiarygodność informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych, przeprowadzono również ocenę wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku na podstawie danych epidemiologicznych; przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność założeń przyjętych na podstawie opinii ekspertów klinicznych i wyniki przeprowadzonych estymacji.

W ramach analizy wpływu na budżet rozpatrywano trzy scenariusze wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu minimum - maksimum) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego.

Ustalono, że roczna liczba osobolat terapii pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją wynosi:



Roczna liczba osobolat terapii pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją dla refundowanego produktu Oxepilax® wyniesie:



Z uwagi na fakt, że okskarbazepina jest już współfinansowana ze środków publicznych we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”, a Zamawiający ubiega się o refundację wnioskowanej technologii w ww. wskazaniu, 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 opornej na leczenie). Powyższe podejście jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy [26].

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

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [31].

WYNIKI ANALIZY

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, że wpisaniu ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu do Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, przy uwzględnieniu rozpatrywanych zasad refundacji (grupa limitowa 160.1) towarzyszyć będą dodatkowe nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności dla świadczeniobiorców.

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Oxepilax® stosowanego 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, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji wyniosą:



Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że dotatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą:



Z perspektywy świadczeniobiorców oszczędności towarzyszące realizacji scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego wyniosą:



W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano niewielki wpływ na wyniki analizy uwzględnienia alternatywnych założeń. Uwzględnienie struktury przejmowanego rynku na podstawie aktualnego udziału spowodowało obniżenie dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego wynikających z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego o około 7% oraz obniżenie oszczędności dla świadczeniobiorców o około 7%. Prognoza sprzedaży okskarbazepiny na podstawie średniej kwartalnej od stycznia 2012 r. spowodowała wzrost dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego oraz wzrost oszczędności dla świadczeniobiorców o około 3,5%. Uwzględniając udział produktu Oxepilax® w scenariuszu nowym określony na podstawie informacji od Wnioskodawcy o planowanej sprzedaży otrzymano dodatkowe koszty dla płatnika publicznego mniejsze o 29% w roku 1. oraz 65% w roku 2. i 3. w odniesieniu do wartości w analizie podstawowej (dot. scenariusz najbardziej prawdopodobnego liczebności populacji).

W ramach analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej – każdy scenariusz analizy wrażliwości wskazywał na dodatkowe koszty dla płatnika publicznego i oszczędności dla świadczeniobiorców związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii.

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

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



WNIOSKI

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że każdemu z analizowanych scenariuszy współfinansowania ocenianej technologii ze środków publicznych towarzyszyć będą oszczędności dla świadczeniobiorców. Realizacja scenariusza nowego będzie wymagała dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego – zaobserwowano wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków oraz wzrost całkowitych wydatków przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanym pacjentom z analizowanej populacji.

Wykazano, że za współfinansowaniem ze środków publicznych produktu Oxepilax® 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 przemawiają aspekty zdrowotne, etyczne oraz społeczne pacjentów z analizowanej populacji (potencjalna przewaga okskarbazepiny nad karbamazepiną oceniając na podstawie wyników użyteczności [30], [81]; rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych zapewni lepsze dopasowanie schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorych z analizowanej populacji, co poprawi satysfakcję świadczeniobiorców z otrzymanej opieki zdrowotnej).

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) produktu leczniczego Oxepilax[®] (okskarbazepina) stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci od 6. roku życia w leczeniu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich, w latach 2015 – 2017. Analiza dotyczy stosowania produktu Oxepilax[®] w terapii I rzutu[§], przed zakwalifikowaniem pacjenta jako opornego na leczenie przeciwpadaczkowe

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych postępowania przeciwpadaczkowego I rzutu z wykorzystaniem produktu okskarbazepiny (Oxepilax[®]).

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) [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 lekoopornej) **(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, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, 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

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

napadów padaczkowych, redukcja napadów padaczkowych, pomiędzy okskarbazepiną a lewetyracetamem, walproinianem sodu, kwasem walproinowym, kwasem walproinowym z walproinianem sodu, karbamazepiną [41] oraz brak wpływu na wydatki z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców potencjalnej przewagi okskarbazepiny nad karbamazepiną ocenianej na podstawie punktów końcowych użyteczności [81], w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji; wyniki analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przede wszystkim pod postacią: kosztów farmakoterapii poszczególnymi substancjami, kosztów opieki, kosztów terapii działań niepożądanych, kosztów całkowitych oraz różnicy w ww. kosztach pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym.

W ramach analizy porównano nakłady finansowe płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („**scenariusz istniejący**”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu Oxepilax® stosowanego w terapii I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi wśród pacjentów w wieku od 6. roku życia (przed zakwalifikowaniem choroby jako lekoopornej) („**scenariusz nowy**”; por. rozdział 2.4.).

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych oraz zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu Oxepilax® [28] do populacji pacjentów predysponowanych do stosowania wnioskowanej technologii (pacjentów wskazanych we wniosku o objęcie refundacją ocenianego produktu złożonego) włączono część populacji pacjentów aktualnie stosujących karbamazepiną, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu lub lewetyracetam (nie uwzględniono pacjentów z padaczką oporną na leczenie).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny wielkości populacji docelowej i zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfel świadczeniobiorców: **scenariusz najbardziej prawdopodobny**, **scenariusz minimalny**, **scenariusz maksymalny**. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu minimum – maksimum) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

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

Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami przy ocenie wyników 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) - wskazana różnica nie została uwzględniona w analizie ponieważ wykazano brak różnic w zgonach ogółem oraz zgonach związanych z padaczką.

Wykazano również istotne statystycznie różnice w odsetku występowania łysienia (porównanie z walproinianem) - 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, co jest podejściem konserwatywnym na korzyść komparatora.

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. opis Analiza ekonomicznej [81]). 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 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

^{**} 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)

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]).

W związku z powyższym, w ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W analizie kosztów uwzględniono natomiast różnice w częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonych okskarbazepiną i karbamazepiną.

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]-[22].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

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.

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



Proponowany sposób refundacji obejmuje:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information, likely detailing the proposed reimbursement method.]

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Oxepilax® do istniejącej grupy limitowej 160.1 lub nowej, osobnej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [26]	Aspekty związane z refundacją Oxepilax®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 160.1.
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Kryterium aktualnie niespełnione; niemniej jednak rozszerzenie zakresu wskazań do stosowania Oxepilax® (po uprzednim umieszczeniu produktu w Wykazie dla wskazania „padaczka oporna na leczenie”) będzie z wysokim prawdopodobieństwem związane z wszczęciem procedur refundacyjnych przez podmioty odpowiedzialne za inne produktu w grupie 160.1., analogicznie jak miało to miejsce w przypadku preparatów lewetyracetamu i lamotryginy
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 160.1. – taka sama nazwa międzynarodowa
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Kryterium niespełnione – taka sama postać farmaceutyczna
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Kryterium spełnione w przypadku grupy 160.1. – taka sama nazwa międzynarodowa

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”, przy uwzględnieniu zakresu wskazań objętych rejestracją dla wnioskowanej technologii). 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]

Przedstawione ceny (takie same również we Wniosku o objęcie ocenianego produktu refundacją we wskazaniu „padaczka oporna na leczenie”) zostały skalkulowane 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.

W grupie 160.1 limit wyznacza preparat Trileptal[®], tabl. powl., 600 mg, 50 tab. (EAN 5909997229157) o urzędowej cenie zbytu równej 104,76 zł (cena zbytu netto równa 97,00 zł). [REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania (ze szczegółowym omówieniem większości aspektów przedstawionych powyżej) zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]; informacje na temat zasadności ekonomicznej utworzenia osobnej grupy limitowej dla ocenianego produktu przedstawiono również w Analizie ekonomicznej [81].

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie wnioskowanej technologii oraz wszystkich opcjonalnych technologii refundowanych na poziomie DDD.

Informacje na temat dawkowania wnioskowanej technologii przedstawione w rozdziale 2.2.2. Analizy ekonomicznej [81] (w ww. rozdziale przedstawiono wariant uwzględniony w analizie wpływu na budżet, oparty na DDD oraz inne warianty uwzględnione wyłącznie w analizie ekonomicznej).

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny obejmuje wpisanie ocenianej technologii lekowej do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (odpłatność ryczałtowa świadczeniobiorcy, por. rozdział 2.1.).

Przedstawiony sposób finansowania uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy za oceniany produkt [40].

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytocznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych opublikowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje zastosowanie ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu wśród pacjentów z analizowanej populacji pierwszego dnia miesiąca obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia o współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach; punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień lipca 2015 roku. Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT – do 180 dni [26] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i Wnioskodawcę, przyjęte prawie 5 miesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wydaje się uzasadnione.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z

jednorocznego budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców oraz ocenę konsekwencji finansowych dla trzech kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („scenariusz nowy” vs. „scenariusz istniejący”) – oceniono wpływ na budżet finansowania ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych w okresie od 1 lipca 2015 roku do końca 2017 roku. Przyjęto, że rok 1. analizy to okres od lipca do grudnia 2015 r. (6 miesięcy), rok 2. to rok 2016, a rok 3. to rok 2017. Uwzględniono wyłącznie okres obowiązywania rozważanej decyzji Ministra Zdrowia w 2015 roku, tj. dwa ostatnie kwartały tego roku. W dwóch pierwszych kwartałach 2015 r. wpływ rozważanej decyzji na wydatki z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców nie będzie obserwowany z uwagi na planowaną datę objęcia refundacją - lipiec 2015 r.

W ramach analizy podstawowej założono, że stabilizacja rynku po wprowadzeniu ocenianej technologii zostanie osiągnięta w 2. roku od momentu podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji – docelowy pułap wykorzystania wnioskowanej technologii zostanie osiągnięty w roku 2017.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej („scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii 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 („scenariusz nowy”).

W ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono te same procedury medyczne związane z rozpatrywanym problemem zdrowotnym, tj. stosowanie produktu Oxepilax® (okskarbazepina) oraz stosowanie opcjonalnych technologii refundowanych – karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego, kwasu walproinowego z walproinianem sodu, lewetyracetamu.

W opracowaniu uwzględniono wszystkie istotne technologie lekowe, które zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną stosowane są wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, co zostało określone na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przedstawionych w aneksie do Analizy ekonomicznej [81] oraz w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Uwzględniono substancje stosowane u minimum 6% pacjentów z analizowanej populacji. Substancje pominięte, stosowane sporadycznie (u mniej niż 6% pacjentów z analizowanej populacji) przedstawiono w tabeli poniżej. Jedyną substancją nieuwzględnioną, stosowaną u ponad 5% pacjentów jest lamotrygina (5,3%). Należy jednak zaznaczyć, że na jej udział wpływ miała przede wszystkim odpowiedź eksperta 2., który wskazał jej stosowanie u 20% pacjentów. Pozostali eksperci wskazali brak wykorzystania lamotryginy (ekspert 3. i ekspert 4.) lub wykorzystanie jej jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów (1% lub 5%). W związku z powyższym nie została ona uwzględniona w analizie.

Tabela 2. Udział substancji czynnych nieuwzględnionych w niniejszej analizie w terapii pacjentów z analizowanej populacji; na podstawie opinii ekspertów (wyniki części I badania kwestionariuszowego).

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Średnia
Lamotrygina	■	■	■	■	■	■
Klonazepam	■	■	■	■	■	■
Etosuksymid	■	■	■	■	■	■
Fenytoina	■	■	■	■	■	■
Walproinian magnezu	■	■	■	■	■	■
Gabapentyna	■	■	■	■	■	■
Topiramát	■	■	■	■	■	■
Fenobarbital	■	■	■	■	■	■
Tiagabina	■	■	■	■	■	■
Prymidon	■	■	■	■	■	■
Okskarbazepina	■	■	■	■	■	■
Lacozamid	■	■	■	■	■	■
Sabril	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■

Tabela 3. Udział substancji czynnych uwzględnionych w niniejszej analizie w terapii pacjentów z analizowanej populacji; na podstawie opinii ekspertów (wyniki części I badania kwestionariuszowego)

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Średnia
Walproinian sodu + kwas walproinowy	■	■	■	■	■	■
Karbamazepina	■	■	■	■	■	■
Lewetyracetam	■	■	■	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■	■	■	■
Kwas walproinowy	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■



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

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax®.

Pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs istniejący) uwzględniono:

- zmianę statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii (brak refundacji w ramach scenariusza istniejącego w analizowanym wskazaniu oraz podjęcie refundacji w ramach scenariusza nowego) oraz
- wynikający ze zmiany statusu refundacyjnego wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii kosztem opcjonalnej technologii refundowanej.

Nie uwzględniono pacjentów aktualnie nieleczonych, którzy rozpoczną stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku jej refundacji, gdyż istnieją refundowane technologie opcjonalne dla okskarbazepiny, które są obecnie stosowane u pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [31] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym

wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [31] (prognoza opisana jako scenariusz istniejący uwzględniająca brak decyzji Ministra Zdrowia lub negatywną decyzję Ministra Zdrowia),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [31] (prognoza opisana jako scenariusz nowy, uwzględniająca pozytywną decyzję Ministra Zdrowia),
- oszacowania różnicy w ww. prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [31],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [31] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [31], ale z ograniczeniami – przy ocenie aktualnych wydatków wykorzystano metody analogiczne jak przy ocenie ww. prognoz. W tym celu wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące kwoty refundacji za uwzględnione produkty stosowane obecnie we wszystkich refundowanych wskazaniach [29]. Wykorzystano również informacje dotyczące odsetka wykorzystania analizowanych substancji czynnych wśród pacjentów z analizowanej populacji określonego na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach II części badania kwestionariuszowego. Na tej podstawie oceniono możliwy zakres aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie wszystkich świadczeń wśród pacjentów z analizowanej populacji.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Oxepilax® oraz zakres wnioskowanego wskazania, który w części pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem [28], [40].

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, Oxepilax® [28] wskazany jest w monoterapii lub leczeniu skojarzonym napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, u dorosłych i dzieci od 6. roku życia.

Zgodnie z wnioskowanym zakresem wskazań objętych refundacją populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią pacjenci z ww. populacji, poddani terapii I rzutu [97], przed zakwalifikowaniem padaczki jako odpornej na leczenie.

Na podstawie opinii ekspertów ustalono, że obecnie w analizowanym wskazaniu stosowane są następujące substancje ([REDACTED]):
karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu, lewetyracetam.

2.5.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

Na podstawie przeglądu literatury określono liczebność populacji docelowej, tj. osób od 6. roku życia z padaczką, z napadami częściowymi (łącznie I i kolejne rzuty).

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego ludność Polski w czerwcu 2014 r. wyniosła 38 483 957 osób, z czego 2 394 851 to osoby do 5. roku życia włącznie [94]. Na podstawie powyższych danych obliczono, że liczba osób od 6. roku życia w Polsce wynosi 36 089 106.

Liczbę osób od 6. roku życia z padaczką obliczono uwzględniając odsetek osób z padaczką w populacji ogólnej Polski, który wyniósł około 1% [95], [96]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że wszystkie ww. obliczenia zakładają taką samą strukturę wieku osób z populacji generalnej oraz pacjentów z padaczką w Polsce – nie są dostępne wiarygodne informacje dotyczące wskaźników chorobowości tylko wśród osób w wieku ≥ 6 lat.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii zawartej w stanowisku AOTM nr 46/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r., napady częściowe występują u 70% pacjentów z padaczką.

[REDACTED]

W publikacji [96] określono, że 50% padaczek to choroba farmakozależna (nie oporna na leczenie). Uwzględniając powyższy odsetek oraz oszacowaną liczbę pacjentów od 6. roku życia z napadami częściowymi w Polsce, [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące epidemiologii padaczki w Polsce przedstawiono w ramach Analizy problemu decyzyjnego [40].

Mając na uwadze brak wiarygodnych informacji na temat analizowanej populacji chorych, tj. brak informacji na temat liczby lub odsetka pacjentów z analizowanej populacji będących w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przez cały rok, pacjentów nowo zdiagnozowanych lub pacjentów kończących stosowanie leków w analizowanym wskazaniu w danym roku (informacji pozwalających określić średni okres występowania stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku analizowanego horyzontu czasowego), w ramach niniejszego opracowania wielkość populacji

^{††} dolna i górna wartość określona z uwzględnieniem odpowiednio: wyłącznie opinii Konsultanta Krajowego, wyłącznie danych z [94]-[96], do obliczenia liczby osób z padaczką od 6. roku życia

docelowej dla ocenianego produktu przedstawiono w ujęciu osobolat terapii w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax® i określono na podstawie:

- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych stosowanych obecnie u pacjentów z analizowanej populacji, tj. produktów zawierających następujące substancje czynne: karbamazepina, walproinian sodu, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu, lewetyracetam, określonych na podstawie komunikatów NFZ [29] (dane dotyczące sprzedaży każdego produktu z analizowanego rynku z okresu I kwartał 2012 r. - IV kwartał 2014 r.^{††} ekstrapolowano na lata horyzontu analizy, aktualną strukturę rynku uwzględnionych substancji określono na podstawie danych dla 2014 roku),
- wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w zakresie oceny odsetka pacjentów stosujących uwzględnione substancje w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich pacjentów przyjmujących daną substancję czynną, parametrów określających stopień przekwalifikowania się pacjentów aktualnie stosujących opcjonalne technologie refundowane na wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji oraz odsetka pacjentów z analizowanej populacji na mono- i politerapii,
- danych sprzedażowych refundowanych produktów leczniczych okskarbazepiny (substancja refundowana aktualnie we wskazaniu padaczka oporna na leczenie) w zakresie rozkładu dawek 300 mg i 600 mg.

Z uwagi na brak możliwości określenia wielkości populacji pacjentów (liczba numerów PESEL), obliczenia przeprowadzono na podstawie liczby osobolat terapii. Jest to jedyna możliwość przeprowadzenia obliczeń przy braku informacji na temat struktury populacji (liczba rozpoczynających, kończących w danym roku oraz liczba stosujących leki przez cały rok). Liczbę osobolat obliczono jako iloraz liczby sprzedanych DDD oraz liczby dni w roku. Powyższe podejście (uwzględnienie liczby osobolat terapii w miejsce liczby pacjentów) nie ma wpływu na obliczenia wydatków – pacjenci nie są pomijani, ale kilku pacjentów może być potraktowanych jako 1 osoborok. W analizie wpływu na budżet uwzględniony jest koszt pełnego osoboroku.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [39] substancje czynne stosowane przez pacjentów z analizowanej populacji współfinansowane są w szerszym zakresie wskazań, niż wnioskowany, natomiast dane refundacyjne obrazują liczbę sprzedanych opakowań we wszystkich wskazaniach

^{††} uznano, że okres od stycznia 2012 r. do grudnia 2014 r. jest wystarczająco długi do przeprowadzenia wiarygodnej ekstrapolacji danych na lata horyzontu analizy; uwzględnienie danych z okresu wcześniejszego (2011 r.) mogłoby spowodować pewne zaburzenia w ocenie rynku, gdyż w maju 2011 r. weszła w życie Ustawa o refundacji [26], która przyczyniła się do zmian w sprzedaży w początkowym okresie jej obowiązywania.

refundowanych łącznie. W związku z powyższym, na podstawie opinii 3 ekspertów (wyniki II części badania kwestionariuszowego), określono odsetek pacjentów stosujących uwzględnione substancje w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich pacjentów przyjmujących daną substancję czynną (por. tabela poniżej).

Tabela 4. Odsetek pacjentów stosujących uwzględnione substancje w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich pacjentów przyjmujących daną substancję czynną.

Substancja czynna	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
Karbamazepina	■	■	■	■
Walproinian sodu + kwas walproinowy, kwas walproinowy [^]	■	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■	■
Lewetyracetam	■	■	■	■

[^] eksperci określili odsetki dla terapii walproinianem sodu z kwasem walproinowym, jednak na potrzeby analizy przyjęto takie same wartości dla kwasu walproinowego.

W ramach obliczeń wielkości rynku sprzedaży karbamazepiny, walproinianu sodu, kwasu walproinowego, kwasu walproinowego z walproinianem sodu oraz lewetyracetamu uwzględniono wszystkie produkty lecznicze, które są obecnie (maj 2015 r.) refundowane w analizowanym wskazaniu.

Sprzedaż wyrażoną liczbą opakowań przekonwertowano na liczbę sprzedanych DDD z uwzględnieniem wartości DDD dla poszczególnych substancji, która wyniosła: 1 000 mg dla karbamazepiny, 1 500 mg dla kwasu walproinowego i jego pochodnych oraz dla lewetyracetamu [27].

Sprzedaż (wyrażona liczbą DDD) refundowanych preparatów uwzględnionych substancji we wszystkich wskazaniach w okresie od stycznia 2012 roku do końca grudnia 2014 roku została przedstawiona w tabeli poniżej.

W opracowaniu uwzględniono okresy kwartalnej sprzedaży, gdyż analiza danych uwzględniająca okresy miesięczne, 4-miesięczne, półroczne i roczne nie powoduje istotnych zmian w przeprowadzonej prognozie (dane nieprzedstawione) – uwzględniony okres pozwala uzyskać odpowiednią liczbę danych empirycznych (12 punktów) przy możliwości estymacji zużycia zasobów medycznych w pełnych latach na podstawie aktualnych informacji z 2014 roku (uwzględniony okres nie wypada na przełomie kolejnych lat, co ułatwia estymację rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego) i zapewnia zmniejszenie wysokości przypadkowych wahań wielkości rynku obserwowanych dla krótszych okresów (poniżej 3 miesięcy).

Tabela 5. Sprzedaż (liczba DDD) refundowanych preparatów uwzględnionych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach, w okresie I kwartał 2012-IV kwartał 2014 [29].

Okres	Liczba sprzedanych DDD
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym uwzględniono średnie wartości parametrów dopasowanego modelu regresji. W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego uwzględniono przedziały przewidywalności dla oszacowanej sprzedaży leków, które określono z wykorzystaniem programu R (por. zakładka "Obliczenia BIA" modelu dołączonego do opracowania). Wartość średnią prognozy oraz wartość 95% przedziałów przewidywania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Prognozowana liczba zrefundowanych DDD uwzględnionych substancji we wszystkich wskazaniach - dane kwartalne.

Okres	Nr kwartału	Dopasowanie - wartość średnia	Dolna granica 95% przedziału przewidywania	Górna granica 95% przedziału przewidywania
I kwartał 2015 r.	13			
II kwartał 2015 r.	14			
III kwartał 2015 r.	15			
IV kwartał 2015 r.	16			
I kwartał 2016 r.	17			
II kwartał 2016 r.	18			
III kwartał 2016 r.	19			
IV kwartał 2016 r.	20			
I kwartał 2017 r.	21			
II kwartał 2017 r.	22			
III kwartał 2017 r.	23			
IV kwartał 2017 r.	24			

Przeprowadzono walidację uzyskanych wartości dotyczących liczby zrefundowanych DDD uwzględnionych substancji we wszystkich wskazaniach, z wykorzystaniem danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2014 r. [29].

Na podstawie danych przedstawionych powyżej obliczono, że liczba sprzedanych DDD w IV kwartale 2014 r. (dane empiryczne) wyniosła 20 180 166 [29], natomiast prognozowana sprzedaż w I kwartale 2015 r. wyniosła 20 308 935 (por. zakładka "Obliczenia BIA" modelu dołączonego do opracowania oraz tabela powyżej).

Rzeczywista liczba sprzedanych DDD w grudniu 2014 r. [29] wyniosła 6 963 496.

Kierunek trendu sprzedaży obliczony na podstawie danych empirycznych z IV kwartału 2014 r. i danych prognozowanych z I kwartału 2015 r. (0,64%, zakres od -6,61% do 7,88%) jest zgodny z wartością średnią trendu obliczoną na podstawie danych empirycznych z IV kwartału 2014 r. i grudnia

2014 r. (3,52%) oraz mieści się w obliczonym zakresie. Należy jednak zaznaczyć, że walidacja wyników za I kwartał 2015 r. na podstawie danych z jednego miesiąca (grudzień 2014 r.) obarczona jest błędem, stąd prawdopodobnie obserwowane są rozbieżności w wysokości zmiany sprzedaży i różnice w prognozowanej miesięcznej sprzedaży rzędu 193 851 DDD (zakres od -293 411 do 681 113). W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną sprzedaż (wyrażoną liczbą sprzedanych DDD) w latach horyzontu czasowego dla analizowanego rynku, we wszystkich wskazaniach.

Tabela 7. Prognozowana sprzedaż (liczba DDD) refundowanych preparatów uwzględnionych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach.

Okres	Liczba sprzedanych DDD		
	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Cały 2015 rok (do walidacji)	██████	██████	██████
1. (VII-XII.2015)	██████	██████	██████
2. (2016)	██████	██████	██████
3. (2017)	██████	██████	██████

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę osobołat terapii uwzględnionymi substancjami, we wszystkich wskazaniach, obliczoną jako iloraz liczby sprzedanych DDD oraz średniej liczby dni w roku (365,25).

Tabela 8. Liczba osobołat terapii uwzględnionymi substancjami we wszystkich wskazaniach.

Okres	Liczba osobołat terapii		
	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Cały 2015 rok (do walidacji)	██████	██████	██████
1. (VII-XII.2015)	██████	██████	██████
2. (2016)	██████	██████	██████
3. (2017)	██████	██████	██████

Liczbę osobołat terapii oraz liczbę DDD uwzględnionych substancji w analizowanym wskazaniu, w latach horyzontu analizy obliczono na podstawie informacji o odsetku wykorzystania danej substancji w analizowanym wskazaniu (por. Tabela 4.).

Na podstawie odsetka wykorzystania uwzględnionych substancji czynnych w analizowanym wskazaniu oraz aktualnego udziału poszczególnych substancji w rynku sprzedaży określonego na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2014 r. [29] obliczono średni ważony udział analizowanego wskazania we wszystkich wskazaniach; por. tabela poniżej.

Tabela 9. Udział analizowanego wskazania we wszystkich wskazaniach.

Substancja	Udział w sprzedaży*	Udział w analizowanym wskazaniu**
Lewetyracetam		
Karbamazepina		
Kwas walproinowy + walproinian sodu		
Walproinian sodu		
Okskarbazepina		
Kwas walproinowy		
Ważony udział w analizowanym wskazaniu		

* na podstawie danych z 2014 roku wyrażonych liczbą zrefundowanych DDD [27], [29]; ** średnia z odpowiedzi ekspertów klinicznych (w ramach skrajnych scenariuszy uwzględniono minimalną i maksymalną wartość z odpowiedzi ekspertów); *** przyjęto jak dla kwasu walproinowego z walproinianem sodu (nie uzyskano informacji od ekspertów klinicznych w zakresie wykorzystania kwasu walproinowego w analizowanym wskazaniu).

Prognozowana liczbę DDD lub liczbę osobolat terapii w analizowanym wskazaniu obliczono jako iloczyn średniego ważonego udziału analizowanego wskazania we wszystkich wskazaniach oraz prognozowanej liczby DDD lub liczby osobolat terapii i przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba DDD oraz liczba osobolat terapii uwzględnionymi substancjami w analizowanym wskazaniu.

Wyodrębniony okres z horyzontu BIA	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
Liczba DDD			
Cały 2015 rok (do walidacji)			
1. (VII-XII.2015)*			
2. (cały 2016 rok)			
3. (cały 2017 rok)			
<hr/>			
Cały 2015 rok (do walidacji)			
1. (VII-XII.2015)*			
2. (2016)			
3. (2017)			

* uwzględniono wyłącznie okres obowiązywania rozważanej decyzji Ministra Zdrowia w 2015 roku – dwa ostatnie kwartały tego roku; brak wpływu rozważanej decyzji na wydatki z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców w pierwszych dwóch kwartałach 2015 roku (por. rozdział 2.3.).

Na uwagę zasługuje, że liczba osobolat terapii w 2015, 2016 i 2017 roku, która może być traktowana jako średnioroczna liczba pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, odpowiada wielkości populacji obliczonej z wykorzystaniem informacji epidemiologicznych (por. informacje przedstawione w na początku niniejszego podrozdziału). Przedstawione informacje świadczą, że w przypadku analizowanej populacji średni okres stosowania analizowanych leków w roku jest zbliżony do 1 roku i z tego względu liczba osobolat terapii wśród pacjentów w stanie

klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu Oxepilax® odpowiada rozpowszechnieniu stanu klinicznego wskazanego w tym wniosku.

Przedstawione informacje potwierdzają także, że pominięcie schematów których wykorzystanie nie przekracza istotnie 5% nie spowodowało zaniżenia wielkości analizowanej populacji (por. rozdział 2.4.).

Zakres wykorzystania ocenianego produktu w ramach scenariusza nowego uwzględnia wyłącznie pacjentów zmieniających schemat leczenia w ramach scenariusza nowego – nie uwzględniono stosowania wnioskowanej technologii w ramach scenariusza istniejącego. Dane sprzedażowe IMS Health Polska wskazują, że produkt Oxepilax® nie jest w chwili obecnej sprzedawany w Polsce.

Biorąc pod uwagę fakt, że obecnie dostępne są opcjonalne technologie refundowane dla pacjentów z analizowanej populacji, w ramach scenariusza istniejącego założono brak wykorzystania nierefundowanego produktu Oxepilax® (założenie potwierdzone przez ekspertów klinicznych, którzy wskazali wykorzystanie nierefundowanej okskarbazepiny średnio u ok. 0,3% pacjentów z analizowanej populacji; 4 z 5 ekspertów wskazało brak wykorzystania okskarbazepiny w analizowanym wskazaniu; por. Tabela 2.).

Udział produktu Oxepilax® stosowanego w analizowanym wskazaniu w scenariuszu nowym

Docelowe wykorzystanie substancji czynnej w I rzucie zależy będzie w dużej mierze od skłonności lekarza do jej przepisywania. Dużą rolę odegra tutaj doświadczenie lekarza z stosowaniem danej substancji w padaczce odpornej na leczenie i przekonanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku. W związku z powyższym uwzględniono względny wzrost wielkości rynku, tj. wychodząc od rynku okskarbazepiny w padaczce odpornej na leczenie określono względny wzrost tego rynku po udostępnieniu tej substancji dla pacjentów leczonych w ramach I rzutu.

[Redacted content]

Tabela 11. Wskazania rejestracyjne związane z padaczką okskarbazepiny, lamotryginy oraz lewetyracetamu.

Substancja czynna	Wskazania rejestracyjne związane z padaczką*
Okskarbazepina	Leczenie napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie - wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi; Lek stosowany jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych [28]
Lewetyracetam	Lek wskazany jako monoterapia w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 16 lat z nowo rozpoznaną padaczką; Lek wskazany jako terapia wspomagająca: - w leczeniu napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku od 1 miesiąca z padaczką, - w leczeniu napadów mioklonicznych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z młodzieńczą padaczką miokloniczną, - w leczeniu napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z idiopatyczną padaczką uogólnioną [89]
Lamotrygina	Osoby w wieku 13 lat i starsze: - leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych, - napady związane z zespołem Lennox-Gastauta; lek stosowany w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta. Osoby od 2 do 12 lat: - leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta, - monoterapia w typowych napadach nieświadomości [100]

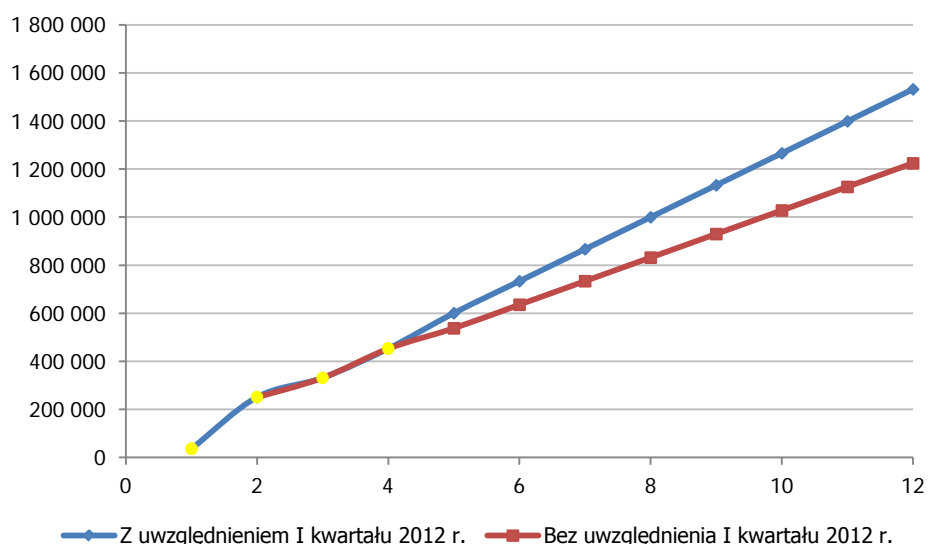
* lamotrygina zarejestrowana również w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Zmiany obserwowane w sprzedaży lewetyracetamu oraz lamotryginy powinny być obserwowane również w przypadku okskarbazepiny.



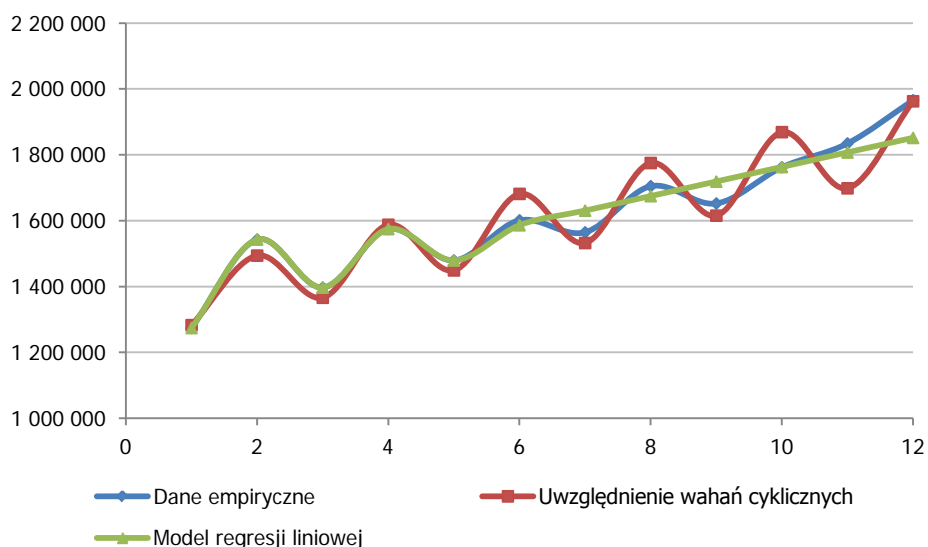
Zaobserwowano, że sprzedaż lewetyracetamu w I kwartale 2012 r. odbiega znacznie od sprzedaży w pozostałych kwartałach (por. wykres poniżej). Pomiędzy I a II kwartałem 2012 r. zaobserwowano wzrost sprzedaży o ponad 590%, podczas gdy pomiędzy II a III kwartałem oraz pomiędzy III a IV kwartałem 2012 r. wzrost sprzedaży wyniósł odpowiednio 32% i 37%. Duży wzrost sprzedaży pomiędzy I a II kwartałem 2012 r. mógł wynikać z wejścia w życie Ustawy o refundacji leków (maj 2011 r. [26]) i zmian jakie wprowadzała - pacjenci mogli zaopatrzyć się w większe ilości leków w obawie przed wzrostem cen, spadkiem podaży lub wycofaniem leku z refundacji (jedynym refundowanym w tym okresie preparatem lewetyracetamu był produkt Keppra o wysokiej cenie detalicznej). W kolejnych kwartałach obserwowane jest wyraźne zmniejszenie trendu wzrostu rynku.

W związku z powyższym uznano, że sprzedaż w I kwartale 2012 r. nie odzwierciedla w wiarygodny sposób rzeczywistej sprzedaży i tym samym dane z tego okresu zostały wyłączone z dalszej analizy.



Rysunek 4. Wyniki interpolacji liczby zrefundowanych DDD lewetyracetamu; punkty żółte obrazują rzeczywistą sprzedaż.

Następnie na podstawie modelu regresji liniowej ($R^2=98\%$) przeprowadzono ekstrapolację danych z okresu od II do IV kwartału 2012 r. (okres przed rozszerzeniem wskazań refundacyjnych lewetyracetamu) na okres odpowiednio od I kwartału 2013 r. do IV kwartału 2014 r. prognozując w ten sposób wielkość sprzedaży w tym okresie w sytuacji braku rozszerzenia wskazań refundacyjnych. Do ekstrapolacji danych dla lamotryginy, z uwagi na obserwowane wahania cykliczne/sezonowe, przeprowadzono prognozowanie szeregu czasowego z uwzględnieniem wahań cyklicznych (2 kwartały w cyklu); por. zakładka "Obliczenia BIA" modelu dołączonego do opracowania oraz wykres poniżej.



Rysunek 5. Wyniki intrapolacji liczby zrefundowanych DDD lamotryginy.

Ekstrapolowano dane z okresu od I kwartału 2012 r. do I kwartału 2013 r. (okres przed rozszerzeniem wskazań refundacyjnych lamotryginy) na okres od II kwartału 2013 r. do IV kwartału 2014 r. prognozując w ten sposób wielkość sprzedaży w tym okresie w sytuacji braku rozszerzenia wskazań refundacyjnych.

Otrzymane wartości porównano z rzeczywistymi wartościami obserwowanymi w uwzględnionym okresie, określonymi na podstawie Komunikatów NFZ [29]. Rzeczywiste wartości (dane obserwowane) przedstawiają sprzedaż lewetyracetamu oraz lamotryginy po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych. Różnica pomiędzy danymi obserwowanymi a danymi prognozowanymi obrazuje wzrost sprzedaży uwzględnionych substancji po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane prognozowane wyrażone liczbą DDD (brak rozszerzenia wskazań) oraz obserwowane (rozszerzenie wskazań) oraz wielkość wzrostu wartości obserwowanych względem prognozowanych.

Tabela 12. Sprzedaż lewetyracetamu oraz lamotryginy wyrażona w DDD - dane prognozowane oraz obserwowane.

Okres od decyzji refundacyjnej	Okres	Dane prognozowane*	Dane obserwowane**	Wzrost
Lewetyracetam				
1. kwartał	I kwartał 2013 r.	537 888	722 558	34,3%
2. kwartał	II kwartał 2013 r.	635 913	1 166 875	83,5%
3. kwartał	III kwartał 2013 r.	733 938	1 414 815	92,8%
4. kwartał	IV kwartał 2013 r.	831 963	1 733 742	108,4%
5. kwartał	I kwartał 2014 r.	929 988	1 806 568	94,3%

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



6. kwartał	II kwartał 2014 r.	1 028 013	1 982 673	92,9%
7. kwartał	III kwartał 2014 r.	1 126 038	2 174 547	93,1%
8. kwartał	IV kwartał 2014 r.	1 224 063	2 499 413	104,2%
Lamotrygina				
1. kwartał	II kwartał 2013 r.	1 585 984	1 600 984	0,9%
2. kwartał	III kwartał 2013 r.	1 630 191	1 564 677	0,0%***
3. kwartał	IV kwartał 2013 r.	1 674 399	1 704 706	1,8%
4. kwartał	I kwartał 2014 r.	1 718 606	1 652 295	0,0%***
5. kwartał	II kwartał 2014 r.	1 762 814	1 762 232	0,0%
6. kwartał	III kwartał 2014 r.	1 807 021	1 834 616	1,5%
7. kwartał	IV kwartał 2014 r.	1 851 229	1 965 715	6,2%

* przedstawiają sprzedaż przed rozszerzeniem wskazań; ** przedstawiają sprzedaż po rozszerzeniu wskazań, obliczone na podstawie [27], [29]; *** przyjęto brak wpływu (0%) z uwagi na brak możliwości określenia wpływu rozszerzenia wskazań refundacyjnych na sprzedaż - obserwowano mniejszą rzeczywistą liczbę DDD w odniesieniu do wartości prognozowanej, co wynikać może z faktycznego braku wpływu, ale również z ograniczeń przeprowadzonej prognozy (przyjęto, że rozszerzenie zakresu wskazań o I rzut leczenia przeciwpadaczkowego nie może wiązać się ze zmniejszeniem całkowitej sprzedaży leku).

Na uwagę zasługuje, że aktualne dane sprzedażowe lewetyracetamu (np. z IV kwartału 2014 roku) można wykorzystać przy ocenie analogicznego wzrostu jak określono w tabeli powyżej, ale przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych wskazujących na odsetek wykorzystania lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu (odsetek wykorzystania leków w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich wskazań objętych refundacją; por. Tabela 4.)

W tym celu wykorzystano dane sprzedażowe lewetyracetamu w IV kwartale 2014 r., we wszystkich wskazaniach (około 2 499 413 DDD). Następnie uwzględniono udział analizowanego wskazania we wszystkich wskazaniach, określony na podstawie opinii ekspertów, który wyniósł 13,3% (zakres: 5,0-30,0%). Iloczyn powyższych wartości pozwolił określić aktualną (IV kwartał 2014 r.) wielkość sprzedaży lewetyracetamu w analizowanym wskazaniu, która wyniosła 333 255 DDD (zakres: 124 971 - 749 824).

Względny wzrost sprzedaży określono na podstawie wzoru:

$$W = \frac{S_W}{S_A} - 1$$

gdzie W to względny wzrost sprzedaży, S_W to sprzedaż DDD we wszystkich wskazaniach, S_A to sprzedaż w analizowanym wskazaniu.

Względny wzrost sprzedaży po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych wyniósł 15,4% (zakres: 5,3-42,9%), czyli co najmniej dwukrotnie niższy niż określono na podstawie ekstrapolacji danych sprzedażowych (88,9%; por. tabela powyżej).

Na podstawie przedstawionych informacji, a także przy uwzględnieniu różnic w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania okskarbazepiny i lewetyracetamu [28], [89] (por. Tabela 11.) i faktu, iż okskarbazepina będzie kolejnym lekiem objętym refundacją w analizowanym wskazaniu należy sądzić, że wpływ rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Oxepilax® z wysokim prawdopodobieństwem nie przekroczy względnego wpływu określonego w tabeli powyżej dla preparatów lewetyracetamu.

W dalszych obliczeniach uwzględniono średnią zmianę sprzedaży przed i po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych obliczoną na podstawie danych dla lewetyracetamu i lamotryginy, przedstawionych w powyższej tabeli (średnia ze wzrostu lewetyracetamu oraz lamotryginy dla poszczególnych kwartałów wejścia w życie decyzji Ministra Zdrowia wprowadzającego możliwość stosowania leku w analizowanym wskazaniu).

Tabela 13. Względny wzrost rynku sprzedaży DDD okskarbazepiny po rozszerzeniu wskazań objętych refundacją o leczenie I rzutu.

Okres od decyzji refundacyjnej	Okres dla Oxepilax®	Scenariusz najbardziej prawdopodobny*	Scenariusz minimalny**	Scenariusz maksymalny***
1. kwartał	III kwartał 2015 r.	■	■	■
2. kwartał	IV kwartał 2015 r.	■	■	■
3. kwartał	I kwartał 2016 r.	■	■	■
4. kwartał	II kwartał 2016 r.	■	■	■
5. kwartał	III kwartał 2016 r.	■	■	■
6. kwartał	IV kwartał 2016 r.	■	■	■

* średnia z estymowanego udziału dla lewetyracetamu i lamotryginy; ** estymowany udział lamotryginy; *** estymowany udział lewetyracetamu.

Dane z 1. i 2. kwartału od decyzji refundacyjnej uwzględnione zostały w obliczeniach udziału okskarbazepiny w scenariuszu nowym, w roku 1. analizy, dane z 3.-6. kwartału uwzględnione zostały w roku 2. analizy, natomiast w roku 3. przyjęto taki sam udział jak w roku 2.

Dokonano analizy sprzedaży okskarbazepiny (wyrażonej w DDD) refundowanej we wskazaniu padaczka oporna na leczenie do chwili obecnej. Uwzględniono okres od I kwartału 2012 r. do IV kwartału 2014 r. [27], [30]. Następnie dokonano ekstrapolacji tych danych na lata horyzontu analizy (od III kwartału 2015 r. do końca 2017 r.). Model regresji liniowej cechował współczynnik R^2 równy 11,56%, przy nieistotnym wpływie czasu (numeru kolejnego kwartału) na wysokość kwartalnej sprzedaży DDD okskarbazepiny ($p=0,2115$), co świadczy o słabym dopasowaniu modelu do danych rzeczywistych. Uwzględnienie dodatkowych zmiennych w modelu nie wpłynęło znacząco na jakość prognozy - wartość współczynnika R^2 nie przekroczyła 38% nawet przy uwzględnieniu kolejnych nieistotnych czynników predykcyjnych (wzrost sprzedaży w ostatnim kwartale 2012 i 2013 roku w

związku z oczekiwanym obniżeniem marży hurtowej i obawami o dostępność leków i/albo spadek sprzedaży w pierwszym kwartale 2013 i 2014 roku wynikający z uprzedniego wzrostu „popytu” na leki). W związku z powyższym przyjęto stałą funkcję jako model prognozy - uwzględniono średnią kwartalną sprzedaż obserwowaną w okresie od stycznia do grudnia 2014 r. (około 1 095 058 DDD zrefundowanych w kwartale). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnią kwartalną sprzedaż z całego okresu (około 1 133 573 DDD zrefundowanych w kwartale).

Otrzymane wartości to prognozowana sprzedaż (wyrażona w DDD) okskarbazepiny w aktualnie refundowanym wskazaniu (padaczka oporna na leczenie). Uwzględniając powyższe wartości oraz wzrost sprzedaży po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych (por. Tabela 13.) obliczono prognozowaną sprzedaż okskarbazepiny po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Tabela 14. Prognozowana sprzedaż DDD okskarbazepiny przed i po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Okres	Liczba DDD przed rozszerzeniem*	Liczba DDD po rozszerzeniu**	Różnica***	Suma
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
III kwartał 2015 r.				
IV kwartał 2015 r.				
I kwartał 2016 r.				
II kwartał 2016 r.				
III kwartał 2016 r.				
IV kwartał 2016 r.				
Scenariusz najbardziej prawdopodobny - z uwzględnieniem wzrostu sprzedaży po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych				
III kwartał 2015 r.				
IV kwartał 2015 r.				
I kwartał 2016 r.				
II kwartał 2016 r.				
III kwartał 2016 r.				
IV kwartał 2016 r.				
Scenariusz najbardziej prawdopodobny - z uwzględnieniem wzrostu sprzedaży po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych - z uwzględnieniem wzrostu sprzedaży po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych				
III kwartał 2015 r.				
IV kwartał 2015 r.				
I kwartał 2016 r.				
II kwartał 2016 r.				
III kwartał 2016 r.				
IV kwartał 2016 r.				

* na podstawie danych sprzedażowych refundowanych preparatów okskarbazepiny za okres I kwartał 2012 r. - IV kwartał 2014 r.; ** iloczyn liczby DDD przed rozszerzeniem i wyrażenia (1+średni wzrost po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych); średni wzrost po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych obliczony na podstawie danych dla lewetyracetamu i lamotryginy, por. Tabela 12.); *** różnica liczby DDD po i przed rozszerzeniem wskazań refundacyjnych.

Z uwagi na brak informacji o planach refundacyjnych innych preparatów okskarbazepiny, cały wzrost sprzedanych DDD przypisano preparatowi Oxepilax® (nie jest pewne czy i kiedy podmioty odpowiedzialne za pozostałe produktu okskarbazepiny będą wnioskować o rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją).

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono udział produktu Oxepilax® w scenariuszu nowym.

Tabela 15. Udział produktu Oxepilax® w scenariuszu nowym.

Okres	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant minimalny
Rok 1. (VII-XII.2015)*	■	■	■
Rok 2. (2016)	■	■	■
Rok 3. (2017)	■	■	■

* uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r.

Zmiana struktury rynku w scenariuszu nowym

[Redacted text block]

Kształt rynku przejmowanych substancji określono na podstawie wzoru:

$$p_i = a_i * M + b_i * D$$

gdzie:

p_i - docelowe przejęcie substancji i stosowanej w monoterapii lub terapii skojarzonej, wskazane przez ekspertów,

a_i - wskazany przez ekspertów stopień przejęcia substancji i stosowanej w monoterapii,

b_i - wskazany przez ekspertów stopień przejęcia substancji i stosowanej w politerapii,

M - odsetek stosowania danej substancji czynnej w monoterapii,

D - odsetek stosowania danej substancji czynnej w politerapii,

i - przyjmuje wartości od 1 do n , gdzie n to liczby uwzględnionych substancji równa 5.

Następnie uzyskane wartości p dla każdej substancji przemnożono przez wielkość rynku tej substancji (liczba osobolat terapii daną substancją w scenariuszu istniejącym, w roku 1.) obliczając w ten sposób wielkość przejmowanego rynku. Strukturę przejmowanego rynku obliczono na podstawie obliczonej wielkości przejmowanego rynku. Założono taką samą strukturę leczenia we wszystkich latach analizy.

W opracowaniu opinii ekspertów klinicznych uwzględniono wyłącznie w ramach oceny struktury przejmowanego rynku przez refundowany w analizowanym wskazaniu produkt Oxepilax®. Nie uwzględniono odpowiedzi ekspertów przy ocenie wielkości przejmowanego rynku, gdyż informacje refundacyjne wykorzystane w tym celu (por. obliczenia przeprowadzone na podstawie danych sprzedażowych lewetyracetamu i lamotryginy) cechują się wyższą wiarygodnością (zaobserwowano znaczną rozbieżność w odpowiedziach ekspertów – np. stopień przejęcia karbamazepiny zdaniem ekspertów mieścił się w zakresie od 5% do 70%; por. informacje przedstawione w arkuszu „Ankieta” modelu dołączonego do opracowania).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] czyli wartość

średnio 3-krotnie wyższą niż uwzględniono w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego i wartość wyższą od uwzględnionej w ramach scenariusza maksymalnego określoną z uwzględnieniem danych sprzedażowych dla lewetyracetamu, który zgodnie z przedstawionymi informacjami stanowi przykład maksymalnego wpływu rozważanej decyzji na stopień wykorzystania interwencji, której zakres wskazań objętych refundacją został rozszerzony o leczenie I rzutu (szerszy zakres wskazań

refundacyjnych - wszyscy pacjenci z wtórnym uogólnieniem, nie tylko pacjenci z napadami toniczno-klonicznymi; pierwszy lek nowej generacji, który uzyskał refundację w leczeniu I rzutu).

W modelu założono również możliwość przejmowania rynku proporcjonalnie do aktualnych udziałów w rynku (wariant analizy wrażliwości).

Uwzględnioną w opracowaniu strukturę przejmowanego rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Struktura przejmowanego rynku.

Substancja czynna	Struktura przejmowanego rynku	
	Wariant podstawowy	Wariant analizy wrażliwości
Karbamazepina	■	■
Kwas walproinowy + walproinian sodu	■	■
Lewetyracetam	■	■
Walproinian sodu	■	■
Kwas walproinowy	■	■

Udział poszczególnych substancji w całym analizowanym rynku sprzedaży w scenariuszu istniejącym określono na podstawie danych refundacyjnych (wyrażonych liczbą DDD) z 2014 roku [29]. Przyjęto, że będzie on stały w latach horyzontu czasowego.

Udział poszczególnych substancji czynnych przejmowanych przez refundowany produkt Oxepilax[®] w całym w rynku sprzedaży w scenariuszu nowym określono na podstawie wzoru:

$$u_{i,j} = u_i - u_{0,j} * z_i$$

gdzie:

$u_{i,j}$ - udział substancji i w roku j w scenariuszu nowym,

u_i - udział substancji i w scenariuszu istniejącym,

$u_{0,j}$ - udział produktu Oxepilax[®] w roku j ,

z_i - udział substancji czynnej w rynku przejmowanym przez refundowany produkt Oxepilax[®] (por. opis powyżej).

i - przyjmuje wartości od 1 do n , gdzie n to liczba uwzględnionych substancji równa 5,

j - przyjmuje wartości od 1 do m , gdzie m to liczba lat analizy równa 3.

W poniższej tabeli przedstawiono udział poszczególnych substancji oraz preparatu Oxepilax[®] w scenariuszu istniejącym i nowym.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu 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 17. Udział uwzględnionych substancji w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

Substancja / preparat	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
		Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Lewetyracetam	■	■	■	■
Karbamazepina	■	■	■	■
Kwas walproinowy + walproinian sodu	■	■	■	■
Kwas walproinowy	■	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■	■
Oxepilax®	■	■	■	■
Scenariusz minimalny				
Lewetyracetam	■	■	■	■
Karbamazepina	■	■	■	■
Kwas walproinowy + walproinian sodu	■	■	■	■
Kwas walproinowy	■	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■	■
Oxepilax®	■	■	■	■
Scenariusz najbardziej prawdopodobny				
Lewetyracetam	■	■	■	■
Karbamazepina	■	■	■	■
Kwas walproinowy + walproinian sodu	■	■	■	■
Kwas walproinowy	■	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■	■
Oxepilax®	■	■	■	■

Uwzględniając opisane powyżej udziały poszczególnych substancji oraz oszacowaną docelową liczbę osobolat terapii, określono liczbę osobolat terapii z wykorzystaniem poszczególnych interwencji w scenariuszu istniejącym i nowym (tabele poniżej).

Tabela 18. Liczba osobolat terapii z wykorzystaniem poszczególnych technologii lekowych w scenariuszu istniejącym.

Substancja czynna	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
Scenariusz najbardziej prawdopodobny			
Lewetyracetam	■	■	■
Karbamazepina	■	■	■
Kwas walproinowy + walproinian sodu	■	■	■
Kwas walproinowy	■	■	■
Walproinian sodu	■	■	■
Oxepilax®	■	■	■
Scenariusz minimalny			
Lewetyracetam	■	■	■

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu 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 opracowaniu uwzględniono populację otwartą. Obliczenia przeprowadzono na podstawie liczby osobołat terapii wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

2.5.2. PODSUMOWANIE PRZEPROWADZONEJ OCENY WIELKOŚCI ANALIZOWANEJ POPULACJI

Podsumowanie wyników oceny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [31] – analiza podstawowa; scenariusz najbardziej prawdopodobny, w nawiasach podano wartości rozpatrywane w ramach scenariuszy skrajnych.

Charakter populacji	Podstawa [31]	Roczna wielkość populacji** w VII-XII.2015	Roczna wielkość populacji** w 2016	Roczna wielkość populacji** w 2017
A. Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być stosowana	§ 6 ust. 1 pkt 1 a	██████████	██████████	██████████
B. Pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	§ 6 ust. 1 pkt 1 b	██████████	██████████	██████████
C. Pacjenci z pkt B. u których wnioskowana technologia jest aktualnie stosowana przy 100% odpłatności świadczeniobiorcy za lek*	§ 6 ust. 1 pkt 1 c	████	████	████
D. Pacjenci z pkt B. u których wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu współfinansowania ze środków publicznych	§ 6 ust. 1 pkt 2	██████████	██████████	██████████

* produkt Oxepilax® nie jest w chwili obecnej stosowany w Polsce; ** liczba osobołat terapii.

2.6. ANALIZA WPLYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41] nie jest możliwe potwierdzenie dodatkowego efektu okskarbazepiny w odniesieniu do terapii komparatorami przy ocenie wyników 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 łysienie (porównanie z walproinianem sodu) [41]. Wyniki badania SANAD wskazują ponadto na brak różnic w jakości życia pacjentów leczonych okskarbazepiną oraz karbamazepiną, ale wskazują na znaczne i być może istotne klinicznie (wzrost liczby lat życia skorygowanych o jakość, QALY o 8%), ale prawdopodobnie nieistotne statystycznie (pokrywające się 95% CI), różnice w zakresie QALY pomiędzy okskarbazepiną a karbamazepiną [30], [32]. Przewaga okskarbazepiny nad karbamazepiną pod postacią dodatkowych QALY może być spowodowane ograniczeniami badania (późniejsze dołączenie okskarbazepiny, co nieznacznie zmodyfikowało procedury randomizacji, niekompletna próba pacjentów uzupełniająca kwestionariusz EQ-5D) lub może wskazywać, że nieistotne różnice w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności czy bezpieczeństwa mogą przełożyć się na znaczne różnice w QALY. Nie zanotowano wpływu obserwowanej różnicy w QALY na wydatki z budżetu płatnika publicznego, czy portfeli świadczeniobiorców [81].

W związku z powyższym, w ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku [34]. W analizie kosztów uwzględniono natomiast różnice w częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonych okskarbazepiną i karbamazepiną.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Oxepilax®.

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- 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.

W opracowaniu uwzględniono następujące kategorie kosztu:

- koszt farmakoterapii I rzutu,
- koszt monitorowania pacjenta/opieki,
- koszt terapii działań niepożądanych.

Dane kosztowe zebrano w okresie od grudnia 2014 roku do maja 2015 roku (z datą odjęcia 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 Analizie ekonomicznej [52].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [44], [45], [46], [47], [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].

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

Analizie ekonomicznej [52] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym (arkusze: „Ankieta” i „Leki”).

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania Ocen Technologii Medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

W opracowaniu przy ocenie kosztów farmakoterapii w scenariuszu istniejącym wykorzystano kształt grup limitowych taki jak wskazano w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2015 roku [39].

Koszt farmakoterapii

Na podstawie analizy danych sprzedażowych (wyrażonych liczbą sprzedanych opakowań) innych preparatów refundowanych okskarbazepiny (dane z Komunikatów NFZ za 2014 rok [29]) 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 opornej na leczenie.

Średnie ważone rynkiem sprzedaży (określone na podstawie danych sprzedażowych za 2014 rok z komunikatu NFZ [29]) koszty technologii opcjonalnych oraz średni ważony koszt ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostkowy (1 DDD) uwzględnionych technologii.

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)
Oxepilax [®] ***		

* 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; *** średnia ważona kształtem rynku preparatu Oxepilax[®].

Szczegółowe informacje dotyczące kosztu ocenianej interwencji oraz technologii opcjonalnych przedstawiono w rozdziale 3.7.2. Analizy ekonomicznej [81].

Koszt monitorowania/opieki

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono miesięczny oraz jednorazowy koszt monitorowania pacjenta z analizowanej populacji, który wyniósł odpowiednio 11,58 zł (zakres: 9,27 - 13,11) oraz 366,07 zł (zakres: 0,00 - 1 098,20) z perspektywy płatnika publicznego. Ustalono, że świadczeniobiorca nie ponosi bezpośredniego kosztu związanego z monitorowaniem leczenia przeciwpadaczkowego.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztu opieki pacjenta z analizowanej populacji przedstawiono w rozdziale 3.7.4. Analizy ekonomicznej [81].

Koszt terapii działań niepożądanych

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono koszt leczenia działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w jednej z analizowanych grup - leczonych okskarbazepiną lub leczonych karbamazepiną (przyjęto brak różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy okskarbazepiną a lewetyracetamem i kwasem walproinowym i jego pochodnymi).

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

Tabela 22. 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 dotyczące kosztów leczenia jednego epizodu działań niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.7.5. Analizy ekonomicznej [81].

W kalkulacji kosztów terapii działań niepożądanych uwzględniono również roczny wskaźnik wystąpienia danego działania niepożądanego (por. tabela poniżej).

Tabela 23. 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.

Szczegóły kalkulacji powyższego wskaźnika zostały przedstawione w rozdziale 3.6.1. Analizy ekonomicznej [81].

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację sumarycznej liczby osobolat terapii z wykorzystaniem analizowanych technologii lekowych w danym okresie w miejsce pacjentów (indywidualnych numerów PESEL), która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym.

Metoda ta pozwala uniknąć konieczności przyjęcia dodatkowych założeń związanych np. z stopniem stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza prowadzącego terapię w zakresie przyjętych dawek leku, czy informacji na temat odsetka pacjentów z analizowanej populacji rozpoczynających leczenie w danym okresie, kończących tą terapię czy leczonych przez pełny analizowany okres. Niemniej pozwala określić wielkość populacji pacjentów o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], co zostało przedstawione w rozdziale 2.5.

W uproszczeniu, iloczyn rocznej liczby osobolat terapii oraz średniego rocznego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego rocznego kosztu, średniego wskaźnika występowania danego działania niepożądanego) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów czy epizodów analizowanych działań niepożądanych) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Zastosowana metoda oceny zużycia opakowań analizowanych leków jest zwykłym odwróceniem przekształceń dokonanych w ramach oceny wielkości populacji docelowej (por. rozdział 2.5.), co zapewnia pełną zgodność wielkości zużycia zasobów medycznych z danymi empirycznymi (por. informacje przedstawione w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu decyzyjnego).

Wszystkie parametry Analizy wpływu na budżet omówione w rozdziałach 2.1.-2.6. zostały szczegółowo opisane w raporcie z Analizy ekonomicznej [81] (dane w zakresie dawkowania, kosztu jednostkowego,

charakterystyki analizowanej populacji pacjentów). Parametry specyficzne Analizy wpływu na budżet (informacje w zakresie wielkości analizowanej populacji) zostały szczegółowo omówione w rozdziale 2.5.

Do niniejszego raportu dołączono model decyzyjny sporządzony w MS Excel 2007™, który zawiera szczegóły przedstawionych obliczeń (m.in. arkusz „Obliczenia BIA”).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu min-max) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej.

Przedstawione scenariusze uwzględniają skrajne wartości parametrów oceny wielkości populacji docelowej dopasowane celem maksymalizacji obserwowanego zakresu wyników analizy wpływu na budżet.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano opcjonalne sposoby oceny struktury przejmowanego przez okskarbazepinę rynku - na podstawie aktualnego udziału w rynku (lista rozwijana "Struktura przejmowanego rynku", arkusz "Założenia" modelu dołączonego do opracowania); por. Tabela 16.



[REDACTED]

[REDACTED]

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Oxepilax[®], ani żaden inny preparat zawierający okskarbazepinę, nie jest współfinansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu (leczenie I rzutu padaczki, przed zakwalifikowaniem choroby jako odpornej na leczenie), w związku z powyższym płatnik publiczny nie ponosi kosztów związanych z jego stosowaniem.

Na podstawie danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., 2013 r. oraz 2014 r. [29] oszacowano roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W terapii padaczki współfinansowane ze środków publicznych i najczęściej stosowane są następujące substancje: lewetyracetam, kwas walproinowy, kwas walproinowy z walproinianem sodu, walproinian sodu, karbamazepina. W 2012 r. płatnik publiczny poniósł wydatki w wysokości 120 197 152 zł na refundację powyższych substancji [29]. Analogiczna kwota dla całego 2013 r. i 2014 r. wyniosła odpowiednio 132 771 361 zł i 141 838 959 [29]. Należy zaznaczyć, że przedstawione koszty związane są z refundacją wymienionych substancji nie tylko w terapii padaczki I rzutu, ale we wszystkich rzutach leczenia (w tym terapia padaczki odpornej na leczenie – analizowane substancje jako składnik politerapii).

Na podstawie informacji uzyskanej od ekspertów klinicznych o odsetku wykorzystania danej substancji w analizowanym wskazaniu (por. Tabela 4.), oszacowano kwoty refundacji płatnika publicznego za powyższe substancje czynne w analizowanym wskazaniu. Kwoty refundacji wyniosły: 49 057 772 zł w 2012 r., 53 249 008 zł w 2013 r., 55 903 952 zł w 2014 r.

Powyższe oszacowania wiążą się z niepewnością odnośnie otrzymanych wartości ponieważ uwzględnione odsetki wykorzystania danej substancji w analizowanym wskazaniu otrzymano na podstawie opinii ekspertów. Nie są jednak dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków na leki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Nie są również dostępne informacje na temat innych świadczeń medycznych niż koszt leków.

3.2. SCENARIUSZ NAJBARDZIEJ PRAWDOPODOBNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.

Kategoria kosztów	Rok:*	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty farmakoterapii - Oxepilax	rok 1.	████████	█	████████	████████	█	████████
	rok 2.	████████	█	████████	████████	█	████████
	rok 3.	████████	█	████████	████████	█	████████
Koszty farmakoterapii - lewetyracetam	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████

	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - karbamazepina	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - walproinian sodu	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki	rok 1.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██	██	██	██
Koszt terapii działań niepożądanych	rok 1.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██████	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██████	██	██	██

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



[Redacted text block]

Z perspektywy świadczeniobiorcy sumaryczna kwota dopłaty za refundowane opakowania produktu Oxepilax® w kolejnych latach będzie ustalona na poziomie odpowiednio: [Redacted text]

[Redacted text]

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, przy uwzględnieniu wpisania ocenianego produktu do grupy limitowej 160.1 będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszących:

[Redacted text block]

Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych wiązać się będzie z oszczędnościami dla świadczeniobiorców wynoszącymi:

[Redacted text block]

Udział w koszcie całkowitym kwoty refundacji produktu Oxepilax® wynosi od 4,5% w roku 2015 (w okresie od VII do XII) do 6,8% w roku 2016 i 2017. Z perspektywy świadczeniobiorców udział kwoty odpłatności za produkt Oxepilax® w kosztach całkowitych wynosi od 1,9% w roku 2015 (w okresie od VII do XII) do 2,9% w roku 2016 i 2017.

3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji.

Kategoria kosztów	Rok:*	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite	rok 1.	████████	████████	██████	████████	████████	██████
	rok 2.	████████	████████	██████	████████	████████	██████
	rok 3.	████████	████████	██████	████████	████████	██████
Koszty farmakoterapii - Oxepilax	rok 1.	██████	██	██████	██████	██	██████
	rok 2.	██████	██	██████	██████	██	██████
	rok 3.	██████	██	██████	██████	██	██████
Koszty farmakoterapii - lewetyracetam	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - karbamazepina	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnice uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Koszty farmakoterapii - walproinian sodu	rok 1.	██████	██████	████	██████	██████	████
	rok 2.	██████	██████	████	██████	██████	████
	rok 3.	██████	██████	████	██████	██████	████
Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy	rok 1.	██████	██████	████	██████	██████	████
	rok 2.	██████	██████	████	██████	██████	████
	rok 3.	██████	██████	████	██████	██████	████
Koszt opieki	rok 1.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██	██	██	██
Koszt terapii działań niepożądanych	rok 1.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██	██	██	██

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z kwotą refundacji NFZ za opakowania produktu Oxepilax® w 2015 (tylko w okresie od VII do XII), 2016 i 2017 roku wynoszącą odpowiednio, przy minimalnej wielkości populacji: [REDACTED]

Z perspektywy świadczeniobiorcy sumaryczna kwota dopłaty za refundowane opakowania produktu Oxepilax® w kolejnych latach będzie ustalona na poziomie odpowiednio: [REDACTED]

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, przy uwzględnieniu wpisania ocenianego produktu do grupy limitowej 160.1 będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszących:

[REDACTED]

Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych wiązać się będzie z oszczędnościami dla świadczeniobiorców wynoszącymi:

[REDACTED]

3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu 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 26. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.

Kategoria kosztów	Rok:*	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa pacjenta		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty całkowite	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty farmakoterapii - Oxepilax	rok 1.	████████	█	████████	████████	█	████████
	rok 2.	████████	█	████████	████████	█	████████
	rok 3.	████████	█	████████	████████	█	████████
Koszty farmakoterapii - lewetyracetam	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty farmakoterapii - karbamazepina	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy+walproinian sodu	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty farmakoterapii - walproinian sodu	rok 1.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 2.	████████	████████	████████	████████	████████	████████
	rok 3.	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Koszty farmakoterapii - kwas walproinowy	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki	rok 1.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██	██	██	██
Koszt terapii działań niepożądanych	rok 1.	██████	██████	██████	██	██	██
	rok 2.	██████	██████	██████	██	██	██
	rok 3.	██████	██████	██████	██	██	██

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z kwotą refundacji NFZ za opakowania produktu Oxepilax[®] w 2015 (tylko w okresie od VII do XII), 2016 i 2017 roku wynoszącą odpowiednio, przy maksymalnej wielkości populacji: ██████████

Z perspektywy świadczeniobiorcy sumaryczna kwota dopłaty za refundowane opakowania produktu Oxepilax[®] w kolejnych latach będzie ustalona na poziomie odpowiednio: ██████████

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, przy uwzględnieniu wpisania ocenianego produktu do grupy limitowej 160.1 będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego wynoszących:



Współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych wiązać się będzie z oszczędnościami dla świadczeniobiorców wynoszącymi:



3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet obrazujące wpływ newralgicznych założeń na zakres konsekwencji refundacji ocenianej technologii dla budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Parametr	Rok:*	Perspektywa płatnika publicznego [zł]			Perspektywa pacjenta [zł]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 2.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	rok 3.	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prognozowana sprzedaż	rok 1.	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Oxepilax® - na podstawie informacji od Wnioskodawcy	rok 2.						
	rok 3.						

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz minimalny.

Parametr	Rok: *	Perspektywa płatnika publicznego [zł]			Perspektywa pacjenta [zł]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Prognozowana sprzedaż Oxepilax® - na podstawie informacji od Wnioskodawcy	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz maksymalny.

Parametr	Rok: *	Perspektywa płatnika publicznego [zł]			Perspektywa pacjenta [zł]		
		Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Analiza podstawowa	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Struktura przejmowanego rynku - na podstawie aktualnego udziału	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Prognozowana sprzedaż okskarbazepiny - średnia kwartalna z całego okresu	rok 1.						
	rok 2.						
	rok 3.						
Prognozowana sprzedaż	rok 1.						

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Oxepilax® - na podstawie informacji od Wnioskodawcy	rok 2.						
	rok 3.						

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Uwzględniając strukturę przejmowanego rynku określoną na podstawie aktualnego udziału przejmowanych substancji w rynku (w miejsce obliczeń przeprowadzonych z uwzględnieniem informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych), dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z objęciem refundacją produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu ustalono na poziomie:



a oszczędności dla świadczeniobiorców towarzyszące rozważanej decyzji w wysokości:



Uwzględniając prognozowaną sprzedaż okskarbazepiny równą średniej kwartalnej sprzedaży z okresu od I kwartału 2012 r. do IV kwartału 2014 r., otrzymano dodatkowe koszty dla płatnika publicznego związane z podjęciem refundacji produktu Oxepilax® równe:



oraz oszczędności dla świadczeniobiorców w wysokości:



Uwzględniając udział Oxepilax® w scenariuszu nowym określony na podstawie informacji od Wnioskodawcy o planowanej sprzedaży, otrzymano dodatkowe koszty dla płatnika publicznego związane z podjęciem refundacji produktu Oxepilax® równe:



oraz oszczędności dla świadczeniobiorców w wysokości:



[Redacted]

3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Oxepilax® 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, przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, grupa limitowa 160.1) wyniosą:

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach (grupa limitowa 160.1) będzie związana z dodatkowymi kosztami z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędnościami dla świadczeniobiorców.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że dotatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach wyniosą:

[Redacted]

Z perspektywy świadczeniobiorców oszczędności związane z realizacją scenariusza nowego w miejsce scenariusza istniejącego wyniosą:

[Redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania w obliczu przyjęcia alternatywnych założeń analizy wpływu na budżet. Uwzględnienie struktury przejmowanego rynku na podstawie aktualnego udziału spowodowało obniżenie dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego

wynikających z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego o około 7% oraz obniżenie oszczędności dla świadczeniobiorców o około 7%. Prognoza sprzedaży okskarbazepiny na podstawie średniej kwartalnej od stycznia 2012 r. spowodowała wzrost dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego oraz wzrost oszczędności dla świadczeniobiorców o około 3,5%.

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości świadczą, iż obserwowane w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego oraz oszczędności dla świadczeniobiorców z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce. Zakres dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego i oszczędności dla świadczeniobiorców będzie uzależniony od zakresu wykorzystania wnioskowanej technologii. Należy wspomnieć, że uwzględniając opinie ekspertów klinicznych przy ocenie wielkości przejmowanego rynku można określić, że okskarbazepina docelowo osiągnęłaby udział w analizowanym rynku na poziomie 15,55%, z maksymalnym zakresem od 3,03% do 31,42%, czyli wartość średnio 3-krotnie wyższą niż uwzględniono w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego i wartość wyższą od uwzględnionej w ramach scenariusza maksymalnego określoną z uwzględnieniem danych sprzedażowych dla lewetyracetamu, który zgodnie z przedstawionymi informacjami stanowi przykład maksymalnego wpływu rozważanej decyzji na stopień wykorzystania interwencji, której zakres wskazań objętych refundacją został rozszerzony o leczenie I rzutu (por. rozdział 2.5.).

Refundowany produkt Oxepilax®, jako nowy lek w Wykazie leków refundowanych, będzie miał mały współczynnik udziału w ewentualnej kwocie przekroczenia budżetu na refundację [26]. Co więcej, na podstawie danych z okresu styczeń-listopad 2014 r. świadczących o wykorzystaniu budżetu na refundację w 85,25%^{§§}, mało prawdopodobne jest przekroczenie budżetu w horyzoncie analizy. Tym samym nie przeprowadzono obliczeń w tym zakresie

^{§§} Na podstawie informacji przedstawionych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5546>, całkowity budżet na refundację w 2012 r. stanowił 83,13% planowanego budżetu; nie są dostępne dane dotyczące wykonania budżetu przeznaczanego na refundację w 2014 roku, jednak przy uwzględnieniu danych dotyczących okresu styczeń – listopad 2014 roku (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6478>) można określić, że w 2014 roku całkowity budżet na refundację wyniesie w przybliżeniu 93% (85,25%/11*12) planowanego budżetu.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 30. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Zużycie zasobów	Rok:*	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba DDD lewetyracetam	rok 1.	634 505	646 771	-12 266
	rok 2.	1 345 539	1 386 300	-40 761
	rok 3.	1 465 579	1 509 976	-44 397
Liczba DDD karbamazepina	rok 1.	6 300 081	6 638 503	-338 421
	rok 2.	13 104 495	14 229 073	-1 124 578
	rok 3.	14 273 590	15 498 496	-1 224 906
Liczba DDD kwas walproinowy + walproinian sodu	rok 1.	9 854 317	10 138 703	-284 386
	rok 2.	20 786 440	21 731 457	-945 017
	rok 3.	22 640 868	23 670 193	-1 029 325
Liczba DDD walproinian sodu	rok 1.	665 385	671 799	-6 414
	rok 2.	1 418 631	1 439 945	-21 314
	rok 3.	1 545 192	1 568 407	-23 216
Liczba DDD kwasu walproinowego	rok 1.	1 186 723	1 202 010	-15 287
	rok 2.	2 525 610	2 576 408	-50 798
	rok 3.	2 750 928	2 806 258	-55 330
Liczba DDD Oxepilax® stosowanego w analizowanym wskazaniu	rok 1.	656 775	0	656 775
	rok 2.	2 182 469	0	2 182 469
	rok 3.	2 377 174	0	2 377 174

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Tabela 31. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz minimalny.

Zużycie zasobów	Rok:*	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba DDD lewetyracetam	rok 1.	224 372	224 578	-206
	rok 2.	478 395	479 398	-1 002
	rok 3.	517 737	518 821	-1 085

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym I rzutu napadów padaczkowych częściowych z towarzyszącymi lub nie wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w warunkach polskich.



Liczba DDD karbamazepina	rok 1.	4 486 622	4 497 727	-11 105
	rok 2.	9 547 158	9 601 108	-53 951
	rok 3.	10 332 281	10 390 669	-58 388
Liczba DDD kwas walproinowy+walproinian sodu	rok 1.	8 272 178	8 283 431	-11 253
	rok 2.	17 627 621	17 682 292	-54 671
	rok 3.	19 077 253	19 136 419	-59 166
Liczba DDD walproinian sodu	rok 1.	198 435	198 526	-92
	rok 2.	423 340	423 786	-446
	rok 3.	458 154	458 637	-483
Liczba DDD kwasu walproinowego	rok 1.	981 451	982 055	-605
	rok 2.	2 093 414	2 096 353	-2 939
	rok 3.	2 265 569	2 268 749	-3 180
Liczba DDD Oxepilax® stosowanego w analizowanym wskazaniu	rok 1.	23 261	0	23 261
	rok 2.	113 008	0	113 008
	rok 3.	122 302	0	122 302

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

Tabela 32. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz maksymalny.

Zużycie zasobów	Rok:*	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Liczba DDD lewetyracetam	rok 1.	1 523 755	1 563 002	-39 247
	rok 2.	3 232 633	3 361 964	-129 330
	rok 3.	3 540 324	3 681 964	-141 640
Liczba DDD karbamazepina	rok 1.	9 730 054	10 434 311	-704 257
	rok 2.	20 123 091	22 443 851	-2 320 760
	rok 3.	22 038 459	24 580 115	-2 541 656
Liczba DDD kwas walproinowy+walproinian sodu	rok 1.	12 952 201	13 451 757	-499 556
	rok 2.	27 288 072	28 934 274	-1 646 202
	rok 3.	29 885 422	31 688 314	-1 802 892
Liczba DDD walproinian sodu	rok 1.	1 591 594	1 611 971	-20 377
	rok 2.	3 400 147	3 467 294	-67 147
	rok 3.	3 723 782	3 797 321	-73 539
Liczba DDD kwasu walproinowego	rok 1.	1 567 942	1 594 795	-26 853
	rok 2.	3 341 860	3 430 350	-88 490

4. Analiza zużytych zasobów
5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych



	rok 3.	3 659 947	3 756 859	-96 913
Liczba DDD Oxepilax® stosowanego w analizowanym wskazaniu	rok 1.	1 290 288	0	1 290 288
	rok 2.	4 251 930	0	4 251 930
	rok 3.	4 656 640	0	4 656 640

* rok 1. uwzględnia okres od lipca do grudnia 2015 r., rok 2. to cały rok 2016, natomiast rok 3. to cały rok 2017 (por. rozdział 2.3.)

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne w ujęciu populacyjnym (por. rozdział 2.6.).

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że współfinansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych z wysokim prawdopodobieństwem będą towarzyszyć dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz oszczędności z perspektywy pacjenta.

Dodatkowe koszty wynikają z wyższego kosztu 1 DDD okskarbazepiny z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do technologii opcjonalnych. Wysokość dodatkowych kosztów uwarunkowana jest zakresem wykorzystania ocenianej interwencji: im więcej pacjentów przekwalifikuje się na stosowania okskarbazepiny, tym wyższe będą dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego.

Stosowanie produktu Oxepilax® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na świadczeniobiorcę czy świadczeniodawcę.

Analizowany produkt leczniczy może być przyjmowany przez pacjenta samodzielnie w warunkach ambulatoryjnych/ domowych.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Oxepilax® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego

preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Co więcej, stosowanie produktu Oxepilax® nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną zostały spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji ze względu na przepisywanie im opcjonalnych schematów leczenia. Podjęcie decyzji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Wyniki analizy ekonomicznej [81] świadczą, że stosowanie okskarbazepiny w miejsce karbamazepiny może wiązać się z uzyskaniem dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość wśród pacjentów z padaczką. Co więcej, rozszerzenie zakresu dostępnych substancji dla pacjentów z padaczką umożliwi lepsze dostosowanie terapii do indywidualnych potrzeb chorych.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

W przypadku uwzględnienia rozważanego sposobu finansowania dostęp do ocenianej technologii medycznej prawdopodobnie będzie równy wśród osób, u których jest ona wskazana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie dodatkowej opcji terapeutycznej, co najmniej tak samo skutecznej jak aktualnie refundowane technologie lekowe,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Oxepilax[®] nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

Ze względu na brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w ramach niniejszej analizy koszt dodatkowej opieki określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego opisanego w Analizie ekonomicznej [81].

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ≤ 5 ekspertów klinicznych z Polski.

Do ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zaliczyć ograniczenia badania ankietowego, którego wyniki zostały uwzględnione przy ocenie kosztów oraz stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej zamiast opcjonalnych technologii refundowanych (szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5.1.).

W opracowaniu wykorzystano dane sprzedażowe do oceny wielkości populacji docelowej, co uargumentowano wyższą precyzją obliczeń, a także zbieżnością otrzymanych estymacji z wynikami obliczeń uwzględniającymi najbardziej aktualne i wiarygodne badania epidemiologiczne przeprowadzone w warunkach polskich (por. rozdział 2.5.1.). Przeprowadzona walidacja założeń z

uwzględnieniem opublikowanych informacji potwierdziła poprawność założeń przyjętych przy ocenie wielkości populacji docelowej (por. rozdział 2.5.).

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich.

Nie odnaleziono żadnej opublikowanej informacji w tym zakresie.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców współfinansowania w ramach Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produktu Oxepilax® (okskarbazepina).

W ramach niniejszej analizy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej współfinansowania ze środków publicznych stosowania ocenianego produktu 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.

Do oceny kosztów i wielkości populacji wykorzystano dane refundacyjne NFZ z lat 2012-2014, opublikowane informacje oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych (dane kosztowe zebrano od 3 ekspertów klinicznych).

Alternatywnym źródłem danych sprzedażowych mogą być dane IMS Health Poland. Jednak dane IMS wskazują prognozowane na całą Polskę dane sprzedażowe (a więc ograniczone) i co równie ważne uwzględniają sprzedaż leków wśród osób z analizowanej populacji niemających uprawnień do otrzymania refundowanych leków w analizowanym wskazaniu, a więc osób, wśród których wykorzystanie porównywanych schematów terapeutycznych nie będzie miało wpływu na budżet płatnika publicznego.

Uwzględniając opinie ekspertów klinicznych przy ocenie wielkości przejmowanego rynku można określić, że okskarbazepina docelowo osiągnęłaby udział w analizowanym rynku na poziomie 15,55%, z maksymalnym zakresem od 3,03% do 31,42%, czyli wartość średnio 3-krotnie wyższą niż

uwzględniono w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego i wartość wyższą od uwzględnionej w ramach scenariusza maksymalnego określoną z uwzględnieniem danych sprzedażowych dla lewetyracetamu, który zgodnie z przedstawionymi informacjami stanowi przykład maksymalnego wpływu rozważanej decyzji na stopień wykorzystania interwencji, której zakres wskazań objętych refundacją został rozszerzony o leczenie I rzutu (por. rozdział 2.5.).

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych towarzyszyć będą dodatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego oraz oszczędności dla świadczeniobiorców, które na podstawie wyników analizy wrażliwości uznano za wysoce prawdopodobne w praktyce klinicznej.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 33. 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”.
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> 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], wpływa na jakość życia obywateli, w ramach w ramach analizy ekonomicznej [52] 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, oszczędności dla świadczeniobiorców niezależnie od przyjętych założeń analizy wpływu na budżet
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> dodatkowe koszty dla płatnika publicznego
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

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że dotatkowe koszty dla budżetu płatnika publicznego towarzyszące finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach (Wykaz refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, grupa limitowa 160.1; ceny zbytu netto na poziomie 48,50 zł i 91,00 zł za 50 tabletek zawierających odpowiednio 300 i 600 mg) wyniosą: [REDACTED]

Z perspektywy świadczeniobiorcy oszczędności obserwowane tytułem realizacji scenariusza nowego zakładającego współfinansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych na ww. zasadach w miejsce istniejącej praktyki wyniesie: [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wnioskowania w obliczu przyjęcia alternatywnych założeń analizy wpływu na budżet. Obserwowano zmiany wysokości dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego wynikających z realizacji scenariusza nowego w miejsce istniejącego w zakresie od -7% do 7%, natomiast z perspektywy świadczeniobiorców zaobserwowano zmianę wysokości oszczędności w zakresie -/+3,5%.

Wykazano, że za współfinansowaniem ze środków publicznych produktu Oxepilax® 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 przemawiają aspekty zdrowotne, etyczne oraz społeczne pacjentów z analizowanej populacji (potencjalna przewaga okskarbazepiny nad karbamazepiną oceniając na podstawie wyników użyteczności [30], [81]; rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych zapewni lepsze dopasowanie schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorych z analizowanej populacji, co poprawi satysfakcję świadczeniobiorców z otrzymanej opieki zdrowotnej).

11. ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Zgodnie z Art. 25. pkt 14 lit. c tiret 4 ustawy o refundacji [26] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku,

gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa Analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowaniu ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii towarzyszyć będą dodatkowe koszty dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.).

W opracowaniu uwzględniono wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację oraz budżetu przeznaczonego na realizację świadczeń szpitalnych i świadczeń specjalistycznej opieki ambulatoryjnej.

Wykazany w analizie wpływu na budżet wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego świadczy o zasadności przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej dla problemu decyzyjnego uwzględniającego umieszczenie produktu leczniczego Oxepilax[®] w grupie limitowej 160.1 Wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, we wskazaniu padaczka. Skutkiem czego, przeprowadzono obliczenia w tym zakresie. Wyniki przedstawiono w osobnym dokumencie.

12. 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-b 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, Montserrat, Brandenburg, Nancy A, Oster, Gerry, Vera-Llonch, Montserrat, 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 podwyżce 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 2015 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 kosztochłonnych (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] Ashjazadeh 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, Brodszky 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, Willian 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 ekonomiczna 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-ludnosc-i-raz-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] Rejdak 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.
- [99] Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P: Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2224-33.
- [100] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamitrin.
-

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Oxepilax® do istniejącej grupy limitowej 160.1 lub nowej, osobnej grupy limitowej.....	16
Tabela 2. Udział substancji czynnych nieuwzględnionych w niniejszej analizie w terapii pacjentów z analizowanej populacji; na podstawie opinii ekspertów (wyniki części I badania kwestionariuszowego).....	21
Tabela 3. Udział substancji czynnych uwzględnionych w niniejszej analizie w terapii pacjentów z analizowanej populacji; na podstawie opinii ekspertów (wyniki części I badania kwestionariuszowego).....	22
Tabela 4. Odsetek pacjentów stosujących uwzględnione substancje w analizowanym wskazaniu wśród wszystkich pacjentów przyjmujących daną substancję czynną.....	27
Tabela 5. Sprzedaż (liczba DDD) refundowanych preparatów uwzględnionych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach, w okresie I kwartał 2012-IV kwartał 2014 [29].....	28
Tabela 6. Prognozowana liczba zrefundowanych DDD uwzględnionych substancji we wszystkich wskazaniach - dane kwartalne.....	29
Tabela 7. Prognozowana sprzedaż (liczba DDD) refundowanych preparatów uwzględnionych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach.....	30
Tabela 8. Liczba osobolat terapii uwzględnionymi substancjami we wszystkich wskazaniach.....	30
Tabela 9. Udział analizowanego wskazania we wszystkich wskazaniach.....	31
Tabela 10. Liczba DDD oraz liczba osobolat terapii uwzględnionymi substancjami w analizowanym wskazaniu....	31
Tabela 11. Wskazania rejestracyjne związane z padaczką okskarbazepiny, lamotryginy oraz lewetyracetamu.	33
Tabela 12. Sprzedaż lewetyracetamu oraz lamotryginy wyrażona w DDD - dane prognozowane oraz obserwowane.....	35
Tabela 13. Względny wzrost rynku sprzedaży DDD okskarbazepiny po rozszerzeniu wskazań objętych refundacją o leczenie I rzutu.....	37
Tabela 14. Prognozowana sprzedaż DDD okskarbazepiny przed i po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.....	38
Tabela 15. Udział produktu Oxepilax® w scenariuszu nowym.....	39
Tabela 16. Struktura przejmowanego rynku.....	41
Tabela 17. Udział uwzględnionych substancji w scenariuszu istniejącym oraz nowym.....	42
Tabela 18. Liczba osobolat terapii z wykorzystaniem poszczególnych technologii lekowych w scenariuszu istniejącym.....	42
Tabela 19. Liczba osobolat terapii z wykorzystaniem poszczególnych technologii lekowych w scenariuszu nowym.....	43
Tabela 20. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [31] – analiza podstawowa; scenariusz najbardziej prawdopodobny, w nawiasach podano wartości rozpatrywane w ramach scenariuszy skrajnych.....	44
Tabela 21. Średni ważony danymi sprzedażowymi koszt jednostkowy (1 DDD) uwzględnionych technologii.....	47
Tabela 22. Koszt leczenia jednego epizodu działań niepożądanych - perspektywa płatnika publicznego.....	48
Tabela 23. Roczny wskaźnik wystąpienia działań niepożądanych, na podstawie [30].....	49

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.....	52
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji.	55
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.	58
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz najbardziej prawdopodobny.	60
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz minimalny.	61
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz maksymalny.	61
Tabela 30. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz najbardziej prawdopodobny.	65
Tabela 31. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz minimalny.	65
Tabela 32. Zużycie DDD poszczególnych substancji czynnych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy); scenariusz maksymalny.	66
Tabela 33. Analiza SWOT.....	71

Spis rysunków

Rysunek 1. Dane sprzedażowe empiryczne i prognozowane refundowanych produktów lewetyracetamu.....	19
Rysunek 2. Dane sprzedażowe empiryczne i prognozowane refundowanych produktów lamotryginy.....	20
Rysunek 3. Dane empiryczne oraz prognozowane dla liczby zrefundowanych DDD preparatów uwzględnionych substancji czynnych we wszystkich wskazaniach.	28
Rysunek 4. Wyniki interpolacji liczby zrefundowanych DDD lewetyracetamu; punkty żółte obrazują rzeczywistą sprzedaż.	34
Rysunek 5. Wyniki intrapolacji liczby zrefundowanych DDD lamotryginy.	35

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.